

Jak jsou psychiatrická léčiva zkoumána a uváděna na trh



Článek shrnuje typickou cestu, kterou se léky ubírají při přechodu od počátečního objevu, přes klinické studie bezpečnosti a účinnosti, až do zpráv v lékařských časopisech a nakonec do zpravodajských médií a na trh. V každém kroku jsou vysvětlena klíčová úskalí, která vám mohou pomoci činit informovanější nezávislá hodnocení ohledně relativní bezpečnosti nebo účinnosti psychiatrického léčiva.

Proč bychom se měli všichni zajímat, jak jsou psychiatrická léčiva zkoumána, vyvíjena a uváděna na trh?

Výzkum, vývoj a marketing psychiatrických léčiv se stal obrovským a lukrativním odvětvím. V roce 2015 dosáhl prodej psychiatrických léčiv ve Spojených státech tržeb převyšujících 70 miliard dolarů. Při tak velkém zisku existuje jasné riziko, že tento průmysl nemusí vždy ovládat ani ta nejlepší věda ani altruistické motivy.

Toto riziko se ukázalo jako reálné a podstatné. Obavy ze střetu zájmů, zaujatosti ve výzkumu a medicínské a psychiatrické praxi se staly během posledních dvou desetiletí stále významnějšími tématy veřejné diskuse.

Jedna analýza z roku 2010 zjistila, že více než 60% všech lékařských studií v USA bylo financováno farmaceutickými společnostmi. V praxi to obvykle znamená, že si farmaceutická společnost zachovává významný vliv a často velmi přísnou kontrolu nad všemi zásadními rozhodnutími ohledně léku. Včetně způsobu testování, nastavení a výběru účastníků studií, organizování procesu zkoušení léku, shromažďování statistických analýz a shrnování údajů, selektivního publikování výsledků v lékařských časopisech a prezentací výsledků regulačním úřadům, lékařům nebo médiím. A výsledky jsou jednoznačné. Každá oficiální studie výzkumu ukázala, že pokud jsou výzkumníci financováni farmaceutickou společností, jejich studie pravděpodobněji dospějí k závěrům, které léčiva této společnosti upřednostňují.

To není žádné překvapení. Zatímco farmaceutické společnosti mají tendenci se prezentovat veřejnosti čistě jen jako iniciátoři inovativního vědeckého výzkumu, několik nezávislých analýz dospělo k závěru, že farmaceutický průmysl pravděpodobně utrácí asi dvakrát tolik za marketing a propagaci než za výzkum a vývoj. Snaha o zajištění, aby klinická hodnocení jejich léčiv vedla k příznivým nálezům, se stala klíčovou součástí reklamních a marketingových plánů většiny značkových farmaceutických společností, stejně jako je součástí jejich podnikových zájmů maximalizace zisků pro akcionáře.

V důsledku těchto praktik je všeobecně vnímán pokles důvěryhodnosti lékařského výzkumu. V této souvislosti všechny přední světové lékařské časopisy v posledních letech vyvinuly významné úsilí zavést důraznější politiku proti střetu zájmů. Časopisy o to sice bojovaly, ale ony samy často finančně závisí na nákupu reklamy

na léky a publikování článků. Kromě toho také většina odborných lékařských a psychiatrických výzkumníků přijímá od farmaceutického průmyslu dary, pohoštění, finanční prostředky, platby za účast na akcích a granty na výzkum.

Aby to bylo ještě složitější, farmaceutický průmysl nyní poskytuje více než polovinu ročního financování FDA, vládní agentury, která má za úkol schvalovat a regulovat drogy ve Spojených státech. Někteří argumentují, že se tím veřejný regulátor léčiv dostal do střetu zájmů. A přitom si mnoho zaměstnanců FDA připadá být zodpovědní za uspokojování potřeb společnosti. A ne náhodou se stalo běžnou praxí, že vedoucí pracovníci farmaceutického průmyslu získávají zaměstnání v FDA a vyšší úředníci opouštějí FDA, aby pracovali pro farmaceutické společnosti.

Stejně tak jako musíme být skeptičtí vůči úžasným prohlášením, která můžeme slyšet ohledně spotřebních výrobků, jako jsou sníadaňové cereálie, nealkoholické nápoje nebo auta, musíme být skeptičtí i vůči tvrzením o psychiatrických léčivech. Není však vždy snadné kriticky posoudit prohlášení farmaceutických společností, výzkumných pracovníků a odborníků na duševní zdraví. Je nezbytné porozumět propojení peněz, moci, politiky, výzkumu, regulace, průmyslu, médií a neziskových organizací, které řídí výzkum a marketing drog.

V tomto článku vám vysvětlíme, jak jsou léky obvykle zkoumány, schválovány FDA, uváděny na trh a propagovány ve společnosti. Přitom upozorníme na mnoho oblastí, kde k manipulaci, klamání a korupci dochází příliš často. Pro objasnění uvedeme skutečné příklady. Chceme vám tím pomoci kritičtěji přemýšlet o bezpečnosti, účinnosti a vědeckém výzkumu psychiatrických léčiv.

Jak se objevují a vyvíjejí psychiatrické léky

Ve 40. letech 20. století se lékařsky orientovaní psychiatři spoléhali především na zásahy, jako je lékařem indukované inzulinové kóma, elektrošok a lobotomie. Měli k dispozici jen velmi málo chemických látek, které podávali psychiatrickým pacientům. To se začalo měnit v 50. letech. Chirurg jménem Henri Laborit si všiml, že chlorpromazin (antihistaminikum, které bylo používáno k léčbě nevolnosti, alergií a jiných stavů, před chirurgickým zákrokem) mění duševní stav a pacienty zklidňuje. Slovo dalo slovo a chlorpromazin byl brzy podáván psychiatrickým pacientům v amerických psychiatrických zařízeních pod značkou Thorazine. Lék se stal jedním z nejvíce předepisovaných raných neuroleptik či trankvilizérů, které se dnes běžně nazývají antipsychotika.

Takové náhodné objevy byly pro průmysl psychiatrických léčiv typické. Na rozdíl od některých oblastí medicíny, kde jsou vědci schopni zacílit na konkrétní biologicky detekovatelnou patologii, jako je bakteriální infekce, neexistují žádné biologické markery jakéhokoli druhu pro takzvané „duševní poruchy“. Viz **Přílohy | Článek 1: Diagnostika duševních poruch.**

Nové psychiatrické léky proto nebyly vynalezeny díky pátrání po biologických abnormalitách a snaze je odstranit nebo farmakologicky vyřešit. Nové léky se obvykle „vynořují“, když vědci v nějakém projektu vysledují, že určité léky mají vliv na duševní, emoční nebo behaviorální stavy u zkoumaných subjektů. Vědci následně vyvinou biologickou hypotézu, jak může konkrétní lék pomoci „léčit“ duševní nebo emoční stavy. Pokud se lék stane úspěšným na trhu, mohou jiné farmaceutické společnosti následně vyvinout chemicky podobné léky a prodávat je.

Například myšlenka, že depresivní pocity byly způsobeny nízkými hladinami neurotransmiteru serotoninu, byla vyvinuta poté, kdy bylo vyzorováno, že selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI - léky, které částečně dočasně zvyšují hladiny serotoninu recirkulujícího v mozku) měly u některých lidí zmírňující vliv na depresivní pocity. Tato biochemická hypotéza o depresi byla téměř okamžitě vyvrácena následným výzkumem. V důsledku intenzivního marketingového a osvětového úsilí farmaceutického průmyslu, však přetrvává dodnes v médiích, mezi organizacemi duševního zdraví a dokonce i v myslích mnoha lékařů a psychiatrů, myšlenka, že nízké hladiny serotoninu jsou spojeny s depresí, jako by to byl dávno potvrzený fakt.

Podobným způsobem se došlo k tomu, že mnoho antipsychotik částečně narušuje dopaminovou aktivitu v mozku. Farmaceutické společnosti, Americká psychiatrická asociace a mnoho praktikujících psychiatrů začalo podporovat hypotézu, že schizofrenie nebo psychóza mohou být způsobeny „chemickou nerovnováhou“ nadměrného dopaminu. Ani tato hypotéza nebyla nikdy prokázána.

Stručný přehled procesu schvalování léčiv ve Spojených státech a rizik předepisování léků mimo jejich schválené určení (off-label)

Předtím, než může být jakýkoli nový farmaceutický přípravek ve Spojených státech prodán na lékařský předpis, musí být schválen jako relativně bezpečný a účinný pro zamýšlené použití americkým Úřadem pro potraviny a léčiva FDA (*pozn. překl. v ČR Státním ústavem pro kontrolu léčiv*).

Existuje však významná běžně používaná praktika, která umožňuje celý tento proces obejít. Lék nemusí být ve skutečnosti schválen jako bezpečný nebo účinný pro jiná než určená použití. Lékaři mohou totiž předepsat lék i „mimo jeho schválené určení“, tzv. off-label. Znamená to, že mohou předepsat léky pro indikace, které nejsou schváleny FDA a nejsou uvedeny na oficiálním příbalovém letáku. Týká se to mnoha psychiatrických léků. Byly schváleny jako relativně bezpečné a účinné pro velmi specifická použití. V některých případech jen pro krátkodobé použití, jako je například kontrola epileptických záchvatů. Ale lékaři a psychiatři je nyní často předepisují i dlouhodobě pro širokou škálu psychiatrických účelů. Tato běžná praxe však představuje pro pacienty neznámá rizika.

I když byl lék schválen FDA pro určitá psychiatrická použití, neznamená to vždy, že je pro tato použití skutečně bezpečný a účinný. Pojďme projít procesem schvalování FDA, abychom pochopili, proč se to děje.

Lékaři mohou předepsat jakékoliv léky, o nichž se domnívají, že jsou v nejlepším zájmu jejich pacientů. Farmaceutická společnost musí získat souhlas FDA, aby mohla legálně uvést lék na trh jako relativně bezpečný a účinný pro konkrétní specifické použití. Schválení FDA může pro farmaceutickou společnost často znamenat zisky v miliardách dolarů, a to nejen proto, že může vést k exkluzivním právům na prodej, ale také proto, že schválení FDA je v myslích lékařů a veřejnosti často „potvrzující známkou“ bezpečnosti a účinnosti.

FDA schvaluje ve čtyřech krocích:

- Během počáteční zkoušky (fáze 1) farmaceutická společnost testuje svůj lék obvykle na zvířatech, aby zjistila, jak dobře je jeho účinná látka tolerována a jaké, pokud nějaké, nežádoucí účinky způsobuje.
- Ve fázi 2 farmaceutická společnost testuje své léčivo na zdravých lidských subjektech, aby stanovila optimální dávky léku a dále posoudila jeho bezpečnost. U žádného z účastníků studie v této fázi není diagnostikována nemoc nebo stav, na který je léčivo určeno.
- Fáze 3 je nejdůležitější fází. Během ní farmaceutická společnost provádí větší klinické studie zahrnující pacienty, kterým byla diagnostikována cílená nemoc nebo porucha. Farmaceutická společnost obvykle najímá externí výzkumné pracovníky, aby provedli jednu nebo více „randomizovaných placebem doplněných studií“ (RCT). Všem pacientům je náhodně přiřazeno užívání léku, placebo nebo srovnávacího léku, který je již schválen. Placebo je pilulka, která vypadá jako zkoumaný lék, ale která nemá žádné lékařské účinky. Často se jedná o „dvojitě zaslepené“ studie, ve kterých ani vědci, ani pacienti do konce studie nevědí, kdo užíval lék nebo placebo. Existují dva základní typy studií fáze 3. Jeden typ se zaměřuje hlavně na sledování účinnosti léčiva pro léčbu cíleného onemocnění nebo poruchy. Druhý typ se konkrétněji zaměřuje na sledování nežádoucích účinků léku. Nakonec farmaceutická společnost předloží závěry z těchto pokusů FDA k přezkoumání.
- Zkoušky fáze 4 jsou studie bezpečnosti po uvedení na trh. Pokud FDA na konci fáze 3 schválí léčivo pro zamýšlené použití, očekává se, že farmaceutická společnost bude (ale často není nucena) shromažďovat zprávy o nepříznivých projevech a bude informovat FDA o rizicích a škodách, které vyvstanou, protože lék nyní užívá mnohem více lidí v reálných podmínkách.

Z povrchního pohledu se tento proces schvalování léků může zdát jasný a spolehlivý. Ve skutečnosti to zdaleka není pravda. Během procesu schvalování léků FDA existuje mnoho oblastí, které ponechávají spoustu

prostoru pro vynechání informací o léku a také pro zveřejňování zavádějících nebo zkreslených výsledků. FDA například v reálném světě neprovádí dohled nad nepříznivými dopady (a farmaceutické společnosti jej nikdy nevyumāhají) nebo to dělá jen náhodně. Ale protože fáze 3 je nejdůležitější fází, v další části podrobně probereme, jak lze i lékařskou metodu výzkumu „zlatého standardu“ pro dvojité zaslepené randomizované placebem doplněné klinické studie provést tak, aby bylo dosaženo zavádějících, neobjektivních výsledků ve prospěch testovaného psychiatrického léčiva.

Jak mohou klinická hodnocení snadno vést k falešně příznivým nálezům o lécích a jak často se to děje

Dvojité zaslepená randomizovaná placebem kontrolovaná studie léku se široce používá v medicíně a psychiatrii jako metoda „zlatého standardu“ pro eliminaci zkreslených výsledků studií. Bohužel je stále velmi snadné a běžné, aby takové studie byly zkreslené. A každá studie tohoto problému ukázala, že financování klinické studie farmaceutickou společností vede k příznivějším zjištěním ohledně vlastního léku společnosti. Jak k tomu dochází?

Dlouholetý redaktor British Medical Journal publikoval poučný seznam „Příklady metod farmaceutických společností k získání žádoucích výsledků z klinických zkoušek“. Příklady z jeho seznamu a z jiných zdrojů jsou uvedeny níže. Poté se podíváme na příklady těchto technik používaných v aktuálních klinických studiích psychiatrických léčiv.

Jak mohou výzkumníci zkreslit klinické testy, aby psychiatrická léčiva vypadala bezpečněji a účinněji, než ve skutečnosti jsou:

- Učinit zkušební test tak krátký, že není čas, aby účinnost léku odezněla nebo aby se objevila skutečná, dlouhodobá poškození způsobená lékem.
- Provést předběžný test léku a identifikovat všechny lidi, kteří na něj dobře reagují, a poté ponechat ve studii v hodnocení pouze tyto dobré respondenty.
- Vyzkoušet lék vůči příliš vysoké dávce konkurenčního léku, aby se jevil jako méně toxický.
- Kreativními způsoby označit nežádoucí účinky během testu jako příznaky diagnostikovaných duševních poruch nikoli jako vedlejší účinky léku.
- „Náhodou“ odhalit tajemství, aby vědci a pacienti mohli snadno zjistit, kdo bere lék a kdo bere placebo.
- Použít v testu kombinaci několika různých měřítek a definicí účinnosti a poté publikovat pouze výsledky, které prokazují, že zkoušený lék byl účinný.
- Provést test ve více různých lékařských zařízeních současně a poté publikovat pouze výsledky z lékařských zařízení, kde se zkoušený lék jevil jako účinný.
- Provádět více testů současně a poté publikovat pouze výsledky testů, které zvýhodňovaly testovaný lék.
- Analyzovat „podskupiny“ účastníků testu (např. určitý věk, rasa, pohlaví, ekonomické pozadí, předchozí léčebná historie nebo diagnóza apod.). A poté publikovat výsledky pouze pro podskupiny, u nichž se zkoušený lék jeví účinným.
- Napsat úvod a závěry publikované studie o zkoušeném léku pozitivně a poté v textu článku nebo v doplňkových tabulkách pohřbit méně příznivé podrobnosti, kde si jich většina čtenářů nevšimne.
- Vyhlašovat procenta, čísla a „statistickou významnost“ působivěji nebo děsivěji, než je skutečnost. Pokud například 1 z 1 000 000 lidí užívajících zkoušený lék z něho vážně onemocní, ve srovnání s 2 z 1 000 000 lidí užívajících konkurenční lék, přiznat vědcům, že lidé, kteří užívají zkoušený lék, měli statisticky nevýznamnou o 0,0001% nižší šanci na vážné onemocnění. Ale zpravodajským sdělovacím prostředkům a běžným lékařům sdělit, že lidé, kteří užívají zkoušený lék, mají 50% riziko vzniku vážné nemoci, zatímco lék vašeho konkurenta riziko vážných nemocí zdvojnásobuje.
- Ujistit se, že všichni účastníci testu užívali psychiatrické léky dostatečně dlouhou dobu, aby se na nich stali fyzicky závislími. Poté vytvořit srovnávací skupinu jen s placebem a přinutit polovinu těchto účastníků, aby náhle lék vytvářející závislost vysadili. Když lidé ve skupině ihned začnou trpět intenzivními fyzickými, emocionálními a mentálními příznaky z vysazení léku, bude zkoušený lék vypadat mnohem účinněji a bezpečněji ve srovnání s placebem.

Bohužel, výše popsané typy manipulace nejsou ve studiích psychiatrických léčiv neobvyklé. Mnoho metaanalýz velkého počtu studií psychiatrických léčiv skutečně ukazuje, že tyto praktiky jsou ve skutečnosti spíše pravidlem než výjimkou. Některé z vybraných reprezentativních příkladů níže zahrnují odkazy na mnoho dalších příkladů.

Typické příklady zaujatosti a manipulace vlivných psychiatrických testů léků

Během obou zkušebních testů předložených FDA ke schválení antikonvulzivního Lamictalu (lamotriginu) pro léčbu lidí s diagnostikovanou bipolární poruchou vědci mnohokrát změnili svůj primární způsob měření účinnosti léku, včetně jedné další změny ještě po dokončení studie. Lékařský recenzent FDA uvedl, že lék by nedokázal porazit placebo, kdyby vědci neprovedli onu poslední změnu toho, co to vlastně měřili.

Zdroj: U.S. Food and Drug Administration. "Medical Review: Lamictal." (červen, 2003)

Studie BMJ Open z roku 2014 přezkoumala 142 klinických studií s antipsychotiky a antidepresivy, u nichž byly vládním regulujícím institucím dle zákona předloženy podrobné informace. Následně bylo zkoumáno, jak přesní byli autoři studie v lékařských časopisech pro vědeckou komunitu a širokou veřejnost. Studie BMJ Open zjistila, že polovina nebo více publikovaných verzí těchto studií vynechala zmínky o úmrtích nebo sebevraždách, ke kterým došlo během testů, vynechala uvedení vážných nepříznivých účinků léků, které byly zjištěny během testů nebo vynechala zmínky o méně pozitivních dlouhodobých zjištěných účincích.

Zdroj: Hughes, Shannon, David Cohen, and Rachel Jaggi. "Differences in Reporting Serious Adverse Events in Industry Sponsored Clinical Trial Registries and Journal Articles on Antidepressant and Antipsychotic Drugs: A Cross-Sectional Study." *BMJ Open* 4, no. 7 (9. července 2014). doi:10.1136/bmjopen-2014-005535.

Studie American Journal of Psychiatry z roku 2006 zjistila, že ze 33 studií a oficiálních lékařských zpráv srovnávajících různé antipsychotické léky dospělo 90% z nich k závěru, že lék produkovaný donorem studie byl tím nejlepším. Vědci AJP uvedli, že pokud konkurenční farmaceutické společnosti financovaly studie o lécích druhé strany, vznikly „protichůdné závěry“. Vědci AJP identifikovali mnoho případů zkreslení a manipulace jak v pokusech, tak ve zveřejněných studiích, jako je neobjektivní výběr účastníků testů, použití zjevně nevhodných dávek, zatajování údajů, kladná tvrzení v souhrnech, která jsou v rozporu s negativními informacemi uvedenými ve studii na nenápadných místech a používání pojmů jako „stejně efektivní“ velmi libovolně.

Zdroj: Heres, Stephan, John Davis, Katja Maino, Elisabeth Jetzinger, Werner Kissling, and Stefan Leucht. "Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics." *American Journal of Psychiatry* 163, no. 2 (1. února 2006): 185–94. doi:10.1176/appi.ajp.163.2.185.

Studie JAMA Psychiatry z roku 2015 zkoumala klinická hodnocení devíti různých antidepresiv, která byla předložena FDA farmaceutickými společnostmi, které žádaly o schválení léku pro léčbu lidí s diagnostikovanými úzkostnými poruchami. Více než čtvrtina studií neprokázala o lécích ani mírně pozitivní zjištění. Nicméně, tyto negativní výsledky studie buď nebyly nikdy publikovány nebo byly publikovány jen v psychiatrických časopisech a zněly pozitivněji, než ve skutečnosti byly.

Zdroj: Roest AM, de Jonge P, Williams CD, de Vries Y, Schoevers RA, Turner EH. "Reporting Bias in Clinical Trials Investigating the Efficacy of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Anxiety Disorders: A Report of 2 Meta-analyses." *JAMA Psychiatry*. Publikováno online 25. března 2015.

FDA byly předloženy pouze tři studie k prokázání účinnosti přípravku Concerta pro ADHD. Jedna studie trvala pouze čtyři týdny a dvě studie pouze jeden týden. Všech tří studií se zúčastnilo mnoho malých dětí, které již užívaly Ritalin, lék se stejnou účinnou látkou jako Concerta, methylfenidát. Při testech hlavní skupina jednoduše přešla z Ritalinu na Concertu. Ale aby vytvořili i skupinu s placebem, vědci donutili velké množství dětí, aby náhle přestaly brát Ritalin. Protože je známo, že methylfenidát způsobuje fyzickou závislost, mnoho dětí ve skupině s placebem trpělo akutními fyzickými a duševními příznaky z vysazení léků, čímž Concerta vypadala ve srovnání s placebem bezpečněji a účinněji, než ve skutečnosti byla.

Zdroj: U.S. Food and Drug Administration. *Concerta Drug Approval Package: Medical Review*. (2000)

Studie publikované v Britském lékařském časopise v letech 2008 a 2012 zjistily, že pokud lékařští vědci, včetně těch z oblasti psychiatrie, věděli s jistotou, kteří pacienti užívali léky a kteří pacienti užívali placebo, měli tendenci výrazně nafouknout a zveličovat pozitivní účinky léku.

Zdroje: Gøtzsche, Peter C. "Unblinding in SSRI Trials due to Side Effects Is an Important Source of Bias." The British Journal of Psychiatry, 7. prosince 2016.

Wood, Lesley, Matthias Egger, Lise Lotte Gluud, Kenneth F. Schulz, Peter Juni, Douglas G. Altman, Christian Gluud, Richard M. Martin, Anthony J. G. Wood, and Jonathan A. C. Sterne. "Empirical Evidence of Bias in Treatment Effect Estimates in Controlled Trials with Different Interventions and Outcomes: Meta-Epidemiological Study." BMJ 336, no. 7644 (13. března 2008): 601–5. doi:10.1136/bmj.39465.451748.AD.

Hróbjartsson Asbjørn, Thomsen Ann Sofia Skou, Emanuelsson Frida, Tendal Britta, Hilden Jørgen, Boutron Isabelle et al. "Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors." BMJ 2012; 344 :e1119

Studie z roku 2015 v časopise Journal of Clinical Epidemiology přezkoumala 185 metaanalýz klinických hodnocení antidepresiv pro léčbu osob s diagnózou deprese. (Metaanalýzy jsou často uváděny jako nejlepší souhrny všech dostupných klinických důkazů.) Tato studie JCE zjistila, že 79% metaanalýz se týkalo autorů s jedním nebo více významnými střety zájmů a 29% těchto metaanalýz bylo provedeno autory, kteří byli ve skutečnosti zaměstnanci farmaceutických společností, takže hodnotili antidepresiva své vlastní společnosti. Metaanalýzy vykazovaly 22krát menší pravděpodobnost, že budou v závěru zahrnovat negativní výroky o léku v případech, kdy výzkumný tým zahrnoval i jen jednoho spoluautora, který byl zaměstnán výrobcem jednoho z hodnocených léků.

Zdroj: Ebrahim, Shanil, Sheena Bance, Abha Athale, Cindy Malachowski, and John P. A. Ioannidis. "Meta-Analyses with Industry Involvement Are Massively Published and Report No Caveats for Antidepressants." Journal of Clinical Epidemiology 70 (1. února 2016): 155–63. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.08.021.

V roce 2001 zveřejnil časopis Journal of the American Academy of Child and Adolescent (Americké akademie dětské a dorostové psychiatrie) extrémně vlivnou studii („Studie 329“), kterou vypracovali někteří z nejuznávanějších a nejvýznamnějších dětských psychiatrů v USA a Kanadě. Studie tvrdila, že antidepresivum Paxil (paroxetin) je bezpečný a účinný pro děti a dorost. V průběhu náhodného vyšetřování podvodů farmaceutických společností americkým ministerstvem spravedlnosti však interní firemní dokumenty poskytly vzácný pohled do zákulisí hlavních studií těchto společností. Jak při právním vyrovnání v roce 2012 potvrzeným v nezávislé reanalýze, která byla zveřejněna v British Medical Journal v roce 2015, data ve Studii 329 o Paxilu jasně ukázala přesný opak toho, co původně vědci napsali. Lék není o nic lepší než placebo, u některých dětí způsobil sebevražedné myšlenky a zvýšil míru mnoha dalších poškození. Navíc vědci nebo spoluautoři z farmaceutické společnosti opakovaně měnili měřítko účinnosti, dokud nenalezli ta, která upřednostňovala lék. A kromě dalších manipulací zatajili klíčové údaje o nepříznivých účincích léku, uváděli vážné nepříznivé účinky léku způsoby, které snižovaly jejich význam, a tvrdili, že některé nepříznivé účinky pravděpodobně způsobené lékem, byly způsobené depresí... Navzdory těmto zjištěním nebyla studie 329 nikdy stažena.

Zdroje: Restoring Study 329: Scientific Integrity Though Data Based Medicine.

U.S. Department of Justice. "Press Release: GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \$3 Billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data." (2. Července 2012)

Keller, Martin B., Neal D. Ryan, Michael Strober, Rachel G. Klein, Stan P. Kutcher, Boris Birmaher, Owen R. Hagino, et al. "Efficacy of Paroxetine in the Treatment of Adolescent Major Depression: A Randomized, Controlled Trial." Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 40, no. 7 (1. července 2001): 762–72. doi:10.1097/00004583-200107000-00010.

Závěrem lze konstatovat, že ačkoli mnoho klinických studií může prokázat, že psychiatrické léčivo je bezpečné a účinné a FDA tento lék schválil, neznamená to nutně, že toto léčivo je skutečně bezpečné a účinné. Ve skutečnosti, aniž bychom se hluboce ponořili do podrobností studií, není možné zjistit, na jaké pojmy „bezpečný“ a „účinný“ se konkrétní studie odkazovaly.

Jak předepisující lékaři získávají znalosti o lécích a proč bychom se tím měli zabývat

Lékaři a psychiatři po ukončení základního lékařského vzdělání získávají informace o nových lécích různými způsoby. Většina z nich má hranice mezi studiem a reklamou zamotané takovým způsobem, že je ani ti nejznámější odborníci někdy nemohou snadno rozmotat.

Odhaduje se, že americký farmaceutický průmysl utratí v průměru až 61 000 dolarů ročně za poskytování bezplatných vzorků léků praktickým lékařům a psychiatrům, za návštěvy zástupců společnosti, dárky, pohoštění, výlety atd. Patří sem také semináře, workshopy, další vzdělávání lékařů a další činnosti profesního rozvoje lékařů, z nichž je většina financována a řízena farmaceutickými společnostmi nebo jejich smluvními stranami v oblasti komunikace a public relations. V mnoha případech farmaceutické společnosti neplatí pouze za to, aby tyto schůzky vedli lékaři nebo psychiatři „tvrdící jejich muziku“, ale proplatí i čas a výdaje běžných rodinných lékařů a psychiatrů, kteří se účastní.

Průzkumy ukázaly, že většina praktických lékařů přijímá pozvání a účastní se těchto interakcí s farmaceutickým průmyslem. ProPublica poskytuje bezplatnou (i když zdaleka ne komplexní) online aplikaci „Dolary pro doktory“ (<https://www.propublica.org/series/dollars-for-docs>), která umožňuje najít finanční informace o platbách farmaceutických společností konkrétním lékařům. Četné studie ukázaly, že lékaři mají tendenci se domnívat, že v takových situacích nejsou nepřiměřeně nebo nesprávně ovlivňováni nebo manipulováni, zatímco ve skutečnosti obvykle jsou. Ukázalo se, že i malé dárky, jako jsou pera nebo oběd zdarma či osobní návštěvy obchodních zástupců farmaceutických společností, významně mění praxi předepisování léků, a to i proti doporučeným postupům. Není jasné, proč tomu tak je. Pravděpodobně se nejedná ani tak o dary, jako spíše o přátelské a důvěryhodné vztahy, které se vytvářejí mezi zástupci farmaceutických společností a lékaři a psychiatry.

Vzdělávací programy a „osvědčené postupy“ mnohých profesních sdružení a společností pro lékaře a psychiatry jsou často přímo nebo nepřímo financovány farmaceutickými společnostmi. Například přibližně 68% členů pracovní skupiny v posledním vydání Diagnostické a statistické příručky duševních poruch Americké psychiatrické asociace uvedlo, že má finanční vazby na farmaceutické společnosti, a nejméně 56% z nich připustilo, že na ně mají vliv vazby typu vlastnictví akcií ve farmaceutických společnostech nebo členství v jejich radách.

Lékaři a psychiatři, kterým leží na srdci obava ze střetů zájmů, budou hledat nezávislejší zdroje informací o nových lécích, ale ty jsou často méně dostupné, protože pro organizace produkující nezávislé informace nemají dostatek financí.

Dalším běžným způsobem, jak se praktičtí lékaři a psychiatři dozvědí o lécích, je nelegální propagace předepisování léků mimo schválené účely užívání (off-label). Lékaři a psychiatři mohou v praxi volně předepisovat léky mimo schválené účely užívání, přestože v USA existují zákony, které farmaceutickým společnostem zakazují uvádět na trh léky bez řádného příbalového letáku nebo se pokoušet aktivně přesvědčit lékaře, aby propagovali užívání léků mimo způsob uvedený na příbalovém letáku schváleném FDA. Ale i navzdory federálním zákonům, které to zakazují, jsou tyto praktiky rozšířené. Například mnohá šetření ministerstva spravedlnosti USA odhalila společnosti vyrábějící léky, které nezákonně propagují antipsychotika pro použití u pacientů s demencí, a dokonce za to vyplácí lékařům provize. Antipsychotika nejsou schválena pro zklidnění a kontrolu chování starších lidí s demencí. Ve skutečnosti konkrétně před tím příbalové letáky varují, protože bylo prokázáno, že léky zvyšují úmrtnost starších lidí. Přesto se antipsychotika v posledních letech stala v důsledku nezákonného propagačního úsilí farmaceutických společností jedním z nejčastěji předepisovaných léků v pečovatelských domovech.

Pokud farmaceutické společnosti nelegálně obchodují tímto způsobem a jsou odhaleny, mohou jim být uloženy pokuty a jiné sankce. Pokuty jsou však často nízké ve srovnání s tím, kolik peněz mohou společnosti vydělat propagací. To je pravděpodobně důvod, proč tento nezákonný postup po mnoho let nepoklesl. Organizace Veřejný občan (Public Citizen <https://www.citizen.org/article/twenty-five-years-of-pharmaceutical-industry-criminal-and-civil-penalties-1991-through-2015/>) sestavila seznam mnoha pokut vystavečů za podvody

a zaplacených farmaceutickými společnostmi v posledních několika desetiletích. Například v roce 2012 byla farmaceutické společnosti GlaxoSmithKline (GSK) uložena pokuta 3 miliardy dolarů (největší pokuta v historii USA) především za prodej jejích antidepresiv Paxil a Wellbutrin k neschválenému použití a zadržování údajů o bezpečnosti jejich diabetického léku Avandia. Zisky společnosti GSK však byly v tomto roce třikrát vyšší - 9 miliard dolarů.

Související četba:

Almashat, Sammy et al. "Twenty-Five Years of Pharmaceutical Industry Criminal and Civil Penalties: 1991 Through 2015 (Chart Book)." *Public Citizen*. (31. března 2016)

Cosgrove, L., Bursztajn, H. J., & Krimsky, S. (2009). *Developing unbiased diagnostic and treatment guidelines in psychiatry [Letter to the Editor]*. *The New England Journal of Medicine*, 360, 2035-2036.

Gagnon, Marc-André, and Joel Lexchin. "The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States." *PLOS Medicine* 5, no. 1 (3. ledna 2008): e1. doi:10.1371/journal.pmed.0050001.

Mintzes, Barbara, Joel Lexchin, Jason M. Sutherland, Marie-Dominique Beaulieu, Michael S. Wilkes, Geneviève Durrieu, and Ellen Reynolds. "Pharmaceutical Sales Representatives and Patient Safety: A Comparative Prospective Study of Information Quality in Canada, France and the United States." *Journal of General Internal Medicine* 28, no. 10 (říjen 2013): 1368-75. doi:10.1007/s11606-013-2411-7.

Norris P, Herxheimer A, Lexchin J, Mansfield P. *Drug Promotion: What We Know What We Have Yet to Learn*. World Health Organisation and Health Action International. Geneva: 2005.

U.S. Department of Justice. "Press Release: Johnson & Johnson to Pay More Than \$2.2 Billion to Resolve Criminal and Civil Investigations." (4. listopadu 2013)

Wazana A. "Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift?" *JAMA*. 2000;283:373-380. doi: 10.1001/jama.283.3.373.

Jak jsou psychiatrická léčiva uváděna na trh prostřednictvím zpravodajských médií

Spojené státy americké jsou jednou z mála zemí na světě, která umožňuje „přímou spotřebitelskou“ reklamu farmaceutických léků. Výsledkem toho je, že jsou Američané každoročně v médiích vystaveni reklamě na léky na předpis v hodnotě miliard dolarů. Tyto reklamy však nejsou jediným kanálem, přes který nás farmaceutické společnosti ovlivňují. Jemnější a pravděpodobně ještě účinnější reklama na léky přichází prostřednictvím pravidelných programů a zpráv ve stejném propagačním duchu. I když je zřejmé, že reklama má zkreslenou a propagační povahu, mnozí lidé, kteří slyší o konkrétní nemoci nebo o bezpečnosti a účinnosti léku v televizním programu, přečtou si o tom v časopise nebo novinách či se o tom dozví na webových stránkách, pravděpodobněji považují zdroj za nezávislý a důvěryhodný. Zprávy nebo mediální zpravodajství o nemocech a lécích jsou ve skutečnosti tou nejlepší „bezplatnou reklamou“ pro farmaceutické společnosti, protože zpravodajské příběhy přicházejí se známkou potvrzení od podle všeho nezávislého zdroje. S tímto vědomím farmaceutický průmysl rozvíjí vztahy se zpravodajskými médii, často uzavíráním smluv s třetími stranami v oblasti komunikačních a mediálních vztahů a také spolupracuje s renomovanými vědci, univerzitami a dalšími institucemi, které financuje.

Jak to funguje?

Nejprve je publikována studie, která pozitivně osvětluje lék dané společnosti nebo zdůrazňuje nebezpečí nemoci, poruchy nebo stavu, který lék dané společnosti léčí. Poté je distribuována tisková zpráva upozorňující na nejdramatičtější nebo nejpřesvědčivější aspekty zjištění studie. Profesionální reportéři mohou obvykle získat důvěrnější „brzké zveřejnění“ tiskové zprávy a samotné studie. Tisková zpráva obvykle nevypadá, jako by pocházela od farmaceutické společnosti nebo firmy pro vztahy s médii, ale spíše jakoby byla autorem renomovaná univerzita nebo výzkumný ústav, který byl do studie zapojen. Tyto tiskové zprávy obvykle obsahují citace, kontaktní informace o zdrojích a související pozadí. Někdy rychlý kontakt na uvedený primární zdroj informací o léku vede na celebrity nebo obyčejné lidi, kterým byl diagnostikován daný stav nebo kteří tvrdili, že lék fungoval úspěšně. Mnoho lékařských časopisů má zásady a od autorů požadují, aby zveřejnili své zdroje financování a střety zájmů, ale pokud sledujete zprávy o zdraví, pravděpodobně jste si všimli, že se děje velmi vzácně, aby zpravodajské zprávy obsahovaly zveřejnění autorů, odborníků, celebrit nebo některý ze zdrojů zapojených do příběhu.

Vše uvedené pomáhá zaneprázdněným reportérům produkovat rychlé a přesvědčivé příběhy o zdraví, které často slouží k propagaci léku. Zvláště pokud daný reportér nemá čas si přečíst celou studii, hlouběji kutat a kontaktovat nezávislé odborné zdroje a kritiky. Začlenění více střizlivých hlasů a rovnováhy však často vede k delšímu a komplikovanějšímu příběhu.

Vztahy mezi farmaceutickými společnostmi a neziskovými organizacemi

Neziskové organizace v oblasti duševního zdraví hrají klíčovou roli v marketingových strategiích farmaceutických společností. Tyto organizace pomáhají zvyšovat povědomí veřejnosti o duševních poruchách a jejich úskalích a podporovat léky zaměřené na jejich léčbu.

Nejvýznamnější neziskové organizace v oblasti duševního zdraví jsou významně financovány farmaceutickým průmyslem, jako je Mental Health America a National Alliance on Mental Illness (NAMI). Dokonce i mnoho menších sdružení po celé zemi dostává finanční podporu. Utajování přesných částek je běžné. NAMI, jedna z největších a politicky nejvýznamnějších neziskových organizací v oblasti duševního zdraví se sídlem v USA, se stala předmětem Kongresového vyšetřování v roce 2009. Bylo zjištěno, že 75% z desítek milionů finančních prostředků NAMI pochází od farmaceutických společností.

Přijetí financí od farmaceutického průmyslu samozřejmě nutně neznamená, že organizace nebo její zaměstnanci nejsou upřímní. Tato rozšířená finanční podpora od farmaceutických společností zesiluje a zdůrazňuje hlas veřejnosti a vliv lidí a organizací propagujících názory, které mají tendenci malovat pozitivnější obrázky ohledně účinnosti a bezpečnosti psychiatrických léčiv a zároveň marginalizovat hlasy a organizace, které jsou neutrálnější nebo kritičtější.

Kam se tedy můžeme obrátit pro získání nezávislých informací o psychiatrických léčivech?

Jakmile jsme si vědomi obrovského dosahu farmaceutického průmyslu na zdroje informací o zdraví, kterým běžně důvěřujeme, je zřejmé, jak obtížné je najít zcela nezávislé a spolehlivé informace o léčích. A dokonce i mnoho jinak spolehlivých nezávislých zdrojů obecných informací o léčích stále není příliš spolehlivým zdrojem informací o léčivech psychiatrických. To je částečně důvod, proč Inner Compass Initiative shromáždila informace uvedené v této publikaci.

Historicky byl věnován všeobecný nedostatek pozornosti a financí lidem, kteří provádějí kritické analýzy psychiatrických léčiv. Užívání psychiatrických léčiv se v posledních letech v běžné populaci vyskytuje stále častěji, např. v Americe je užívají desítky milionů lidí. Patrně proto začíná věnovat psychiatrickým léčivům více kritické pozornosti vzrůstající množství nezávislých odborníků a organizací v oblasti zdraví.