

PLACEBO U LIJEČENJU BOLI

PLACEBO IN THE PAIN TREATMENT

SLAVICA KVOLIK, MARKO JUKIĆ, MIRA FINGLER*

Deskriptori: Bol – farmakoterapija, psihologija; Analgetici – terapijska primjena; Placebo – terapijska primjena, farmakologija; Placebo učinak; Brain – učinak lijeka; Procjena boli – učinak lijeka; Klinička etika

Sažetak. Uporaba farmakološki neaktivnih tvari ili postupaka poznatih kao 'placebo' uvriježena je u medicinskim krugovima pri ispitivanju lijekova. Njihova primjena ima veliku važnost u kontroliranim kliničkim studijama liječenja boli i u istraživanjima mehanizama prijenosa bolnih podražaja. Novije studije pokazale su da je učinak placeba mjerljiv, praćen promjenama moždane aktivnosti i odgovarajućega subjektivnog doživljaja intenziteta boli. U ovom članku opisane su promjene koje se događaju kod placebo analgezije, intenzitet smanjenja boli u usporedbi s aktivnim lijekovima te osnovni problemi pri primjeni placeba u kliničkoj praksi i istraživanjima.

Descriptors: Pain – drug therapy, psychology; Analgesics – therapeutic use; Placebos – therapeutic use, pharmacology; Placebo effect; Brain – drug effects; Pain measurement – drug effects; Ethics, clinical

Summary. Use of medical preparations having no specific pharmacological activity or dummy procedures administered to patients is known as placebo. Such maneuvers are important in the pain treatment and clinical studies investigating pain mechanisms. Several recent studies have shown that placebo treatment produces measurable psychophysiological effects, characterized by changes in specific brain functions and decreased subjective pain perception. This article reviews changes observed in placebo analgesia, its intensity as compared to active compounds, and principal problems observed during the placebo treatment and in clinical trials.

Liječ Vjesn 2012;134:233–241

Placebo (lat. *placere* – sviđati se) farmakodinamski je indiferentna tvar izgledom identična lijeku. *Placebnim učinkom* smatraju se pozitivne fiziološke ili psihološke promjene povezane s uporabom inertne tvari ili nedjelotvornih postupaka tijekom procesa liječenja, a osobe kod kojih se taj učinak može zabilježiti nazivaju se placebo-reaktori.¹ Placebna analgezija jest smanjenje boli koje nastaje kod osobe kojoj je rečeno da je lijek koji će dobiti analgetik, a primijenjena je neaktivna tvar ili postupak.^{2,3} Čistim, pravim placeboom smatraju se tvari poput fiziološke otopine, a *aktivnim placeboom* djelotvorni lijekovi koji se daju bolesniku onda kada za to ne postoji indikacija, poput antibiotika u virusnim infekcijama.⁴

Opisi uporabe nedjelotvornih tvari, placebo postoje u medicini još od antike. Rabili su se u brojnim situacijama poput nepoznavanja dijagnoze i neefikasnosti postojećih metoda liječenja, ili s ciljem ugađanja bolesniku, a bez očekivanja korisnog učinka.^{1,5} Kliničke situacije u kojima je bolesnik očekivao lijek ili liječenje te se bolje osjećao nakon primjene placebo bile su opisane još u srednjem vijeku. Tako francuski filozof Michel de Montaigne još 1572. spominje da 'postoje bolesnici koje već pogled (liječnika) liječi'.⁶

Mogućnost štete pri nekritičnoj uporabi placebo opisana je 1952. godine.⁷ U uvodniku časopisa *British Medical Journal* navodi se da uporaba placebo kod bolesnika koji zahtijevaju, a ne trebaju lijek može biti škodljiva. Smatralo se da ovi bolesnici imaju izraženu neurotsku osobnost te da kod njih uporaba nedjelotvorne tvari može učvrstiti uvjerenje u jačinu bolesti, a ne u djelotvornost lijeka. Također, primjena placebo može prikriti simptome koji bi možda zahtijeva-

li liječenje, a kada je riječ o aktivnom placebo, ona poskupljuje liječenje.⁷

Placebni učinak spominje se prvi put u medicini 1920.⁸ Detaljnije ga je opisao H. Beecher, američki farmakolog i anesteziolog. On je uočio odsutnost boli kod ranjenika zbog njihova promijenjenog psihološkog stanja. Autor navodi da su ovi teški ranjenici iskazivali bol toliko malog intenziteta da su odbili primiti analgetike, iako im je rečeno da ih mogu dobiti.⁵ Nakon ovih otkrića autor je smatrao da sve kliničke studije trebaju biti izvedene na dvostruko slijepi način s kontrolnom skupinom koja prima placebo, tako da ni istraživač, a ni bolesnik ne znaju tko je dobio lijek. Od tada se placebo učinak priznaje i mjeri, premda ne kao pozitivni učinak, već više kao 'pozadinski šum' koji treba ukloniti iz rezultata istraživanja.^{1,9} Tek početkom 90-ih godina prošlog stoljeća započeta su istraživanja mehanizama i stvarno mjerenje učinka placebo.^{10,11}

Nocebo (lat. *nocere* – ne sviđati se) suprotnost je placebo. Nocebom učinkom naziva se pogoršanje simptoma postojeće bolesti ili pojava poznatih nuspojava lijeka nakon primjene neaktivne tvari. Ovaj je učinak osobito izražen kod bolesnika koji ne vjeruju u učinkovitost liječenja ili su ranije doživjeli neke nuspojave lijeka. Djelovanje noceba ispi-

* Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (doc. dr. sc. Slavica Kvolik, dr. med.; prim. Mira Fingler, dr. med.), Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (doc. dr. sc. Marko Jukić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Kvolik, Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, e-mail: slavica.kvolik@os.t-com.hr
Primljeno 3. ožujka 2010., prihvaćeno 15. prosinca 2012.

tano je na isti način kao učinak placeba putem eksperimentalne i kontrolne skupine gdje su članovi kontrolne skupine nakon primanja inertnih tvari izvijestili o pogoršanju simptoma.^{12,13}

Placebo u kliničkoj praksi

Liječnici učestalo pribjegavaju uporabi placeba u kliničkom radu. Analizom niza studija provedenih među zdravstvenim profesionalcima u Švicarskoj Fässler i sur. zabilježili su da između 17% i 80% liječnika u svojem radu pribjegava uporabi čistog placeba.⁴ Kako bi izbjegli sukob s bolesnikom, oko 86% danskih liječnika opće prakse dalo je placebo barem jedanput, dok ih je 48% navelo da ga je primijenilo više od 10 puta tijekom protekle godine.¹⁴ Uporaba aktivnog placeba znatno je češća.⁴ Privatni specijalisti i liječnici u bolnicama statistički značajno manje pribjegavaju uporabi placeba.¹⁴ Svega 30% danskih liječnika vjeruje da placebo intervencije mogu imati povoljan učinak na ishod liječenja. Nasuprot tomu, 66% liječnika s kanadskih medicinskih fakulteta vjeruje da placebo može imati terapijski učinak, a više od 40% da može imati povoljan fiziološki učinak koji se ostvaruje putem veze tijela i uma.¹⁵ U povoljni učinak placeba u liječenju boli vjeruje svega 27% bolesnika.¹⁶

Najčešća situacija u kojoj liječnici pribjegavaju uporabi placeba jest nakon neopravdanog zahtjeva za propisivanje lijeka ili kada žele umiriti bolesnika i prekinuti njegove žalbe. Većina liječnika smatra da je placebo privremeno sredstvo s očekivanim psihološkim učinkom.¹⁷ U situacijama kada sumnjaju na simulaciju, liječnici katkad pribjegavaju uporabi placeba kao 'dijagnostičkog sredstva' kod nespecifičnih tegoba poput simuliranih boli u zglobovima, nejasnih konvulzija ili abdominalne boli.^{15,17} Čak 38% liječnika rabi placebo kao analgetik, a 23% liječnika rabi ga kao dodatnu terapiju uz druge lijekove.¹⁷ Otprilike 15% liječnika uporabom placeba 'kupuje vrijeme' dok ne dobiju nalaze pretraga, dok ne potvrde dijagnozu ili potraže drugo, primjerenije sredstvo za liječenje u prihvatljivoj dozi.¹⁷

Prema izjavama liječnika kao placebo najčešće se rabe vitamini, analgetici, često u supsterapijskim dozama, antibiotici za virusne ili druge nebakterijske bolesti, biljni preparati, sedativi, infuzije fiziološke otopine ili glukoze, a iznimno rijetko pripravci placebo tableta.^{15,18} Pri propisivanju ovih lijekova obavijest koju bolesnici najčešće dobiju jest da su primili aktivno sredstvo (68%) ili lijek koji nije uobičajen za njihovu bolest, a svega je 18% liječnika izjavilo da bolesniku daju obavijest da je riječ o neaktivnom sredstvu.^{17,18}

Mehanizmi placebo učinka

Kontakt bolesnika s terapeutom ključni je element u razvoju placebo odgovora. Povjerenje u terapeuta, primijenjenu metodu liječenja i bolničko okruženje značajno pogađuju 'boljem učinku' lijeka pa tako i placeba.¹⁹⁻²¹

Osnovni mehanizmi putem kojih primjena placeba dovodi do promjena intenziteta boli jesu:

- očekivanje analgetskog učinka, predviđanje ili *anticipacija*,
- promijenjeni doživljaj tijekom bolnog podražaja ili *modulacija* i
- izmijenjena percepcija razine boli nakon bolne stimulacije zbog vjerovanja u analgetski učinak.^{2,3,11}

Bolji učinak analgetika u brojnim studijama zabilježen je ako je bolesniku rečeno da je tvar koju će primiti jako sredstvo za ublažavanje boli.⁴ Psihološka ili sugestivna priprema

bolesnika (engl. *conditioning*) ima pozitivan učinak kod određenog broja bolesnika. Ovaj mehanizam poznat kao 'očekivanje' potvrđen je nizom prekliničkih i kliničkih studija.^{3,20} Ako je razdoblje očekivanja prethodilo primjeni placeba, učinak placeba je jači.³

Pri tumačenju ovog rezultata stavovi se brojnih istraživača razlikuju. Dok neki autori smatraju da je placebo učinak posljedica sugestije u ovakvoj situaciji, drugi smatraju da su učinak sugestije i učinak placeba posredovani različitim mehanizmima.¹¹ Razgovor s bolesnikom može odvratanjem pažnje od postojećega bolnog podražaja pobuditi bolesnikovo zadovoljstvo, indirektno dovesti do oslobađanja endorfina i na taj način do smanjene kasnije percepcije i boljeg podnošenja boli. Poznat je primjer razgovora o djeci s bolesnicima-roditeljima, nakon kojeg je smanjena potrošnja analgetika. Priprema bolesnika dovodi do modulacije koja nije specifična samo za placebo analgeziju, već je opažena i u regulaciji emocionalnih procesa, npr. socijalno uvjetovanog stresa.²⁰

Važno je naglasiti da aktivacija jednog od ova tri oblika reakcije može ubrzati promjenu u drugima te da su oni funkcijski povezani.²³ Ovi mehanizmi i njihovi međuosobni pridonose različitim odgovorima na bol između pojedinaca. Kod osoba koje su izvijestile o smanjenju boli nakon primjene placeba reaktivni na tzv. placebo, osim sugestije znatan učinak na postignutu analgeziju može imati navikavanje na određeni prag boli, smanjenje pažnje ili prilagodba uvjetima nakon psihološke pripreme.²²

Mjerenje učinka placeba

Subjektivni doživljaj boli

Smanjenje boli nakon uporabe lijekova mjeri se brojnim ocjenskim ljestvicama. Najčešće se rabi VAS – vizualna analogna ljestvica na kojoj bolesnik procjenjuje svoju bol u određenom rasponu, npr. od 0 do 10 cm, pri čemu je 0 stanje bez boli, a 10 najjača moguća bol. Radi jednostavnosti bolesnik može na traci milimetarskog papira dugoj 100 mm označiti mjesto za koje smatra da odgovara intenzitetu njegove boli te je tada ljestvica u rasponu od 0 do 100. U uporabi je i niz dinamičkih ljestvica koje brojčano vrednuju bol u mirovanju i pri tipičnim aktivnostima poput disanja, kašlja, hodanja i slično.²³ Uobičajeno je da se za blažu bol intenziteta 3–4 primjenjuju nesteroidni antireumatici, bol intenziteta 5 i više na ljestvici od 0 do 10 obično se liječi opijateljima ili kombinacijom lijekova i metoda.^{23,24}

Placebom analgezijom smatra se smanjenje intenziteta boli nakon primjene nedjelotvorne tvari ili postupka.²² Ovaj je učinak vrlo teško procijeniti, jer studije često ne mogu biti dvostruko slijepe. Istraživanja obično uključuju direktan kontakt istraživača, tj. liječnika i bolesnika, situaciju u kojoj je teško razlučiti važnost čimbenika poput psihološkog trenutka i bolničkog okruženja od učinka primijenjenog lijeka te je dvojbena njihov pojedinačni učinak na osobni doživljaj smanjenja boli.²⁵

Primjer je ocjena učinka akupunkture. Madsen i sur. ispitani su analgetski učinak akupunkture u skupinama koje su imale standardno liječenje koje uključuje primjenu NSAID, drugo liječenje prema smjernicama za određeni bolni sindrom i fizikalno liječenje. U svim studijama uz standardno liječenje jedna je skupina imala i akupunkturu, jedna placebo akupunkturu u kojoj se ubadanje iglama obavlja izvan akupunkturalnih točaka ili bez probadanja kože, a jedna skupina bila je bez akupunkture.²⁶ Lokalizacija akupunkturalnih točaka vrlo je važna za izvođenje ove metode. S obzirom na

to da ju je nemoguće postići bez kontakta liječnika i bolesnika, u mjerenju analgezije postignute ovom tehnikom teško je isključiti učinak sugestije. Jednako je teško razlučiti koji je mehanizam važniji u ovoj kliničkoj situaciji.²⁶ Metaanalizom rezultata iz 13 studija (3025 bolesnika) autori su potvrdili da je uz akupunkturu, neovisno o akupunkturnim točkama, smanjenje subjektivnog doživljaja boli bilo statistički značajno, kao i potrošnja dodatnih analgetika u studijama koje su ih mjerile. Postignuto smanjenje boli u odnosu prema liječenju bez akupunkture bilo je 4 kod akupunkture i 10 kod placebo akupunkture na ljestvici od 0 do 100. Autori navode da toliki učinak, premda statistički značajan, nema kliničke važnosti i ne može se razlikovati od učinka placeba koji daje jednako smanjenje boli.^{2,3,26}

U procjeni smanjenja boli valja uvijek uzeti u obzir i bolesnikov i liječnikov iskaz. S obzirom na to da se ovi iskazi mogu značajno razlikovati, pri ocjeni se obično uzima u obzir onaj koji je lošiji.

Objektivne dijagnostičke tehnike

A. Analiza funkcijskih promjena slikovnim tehnikama

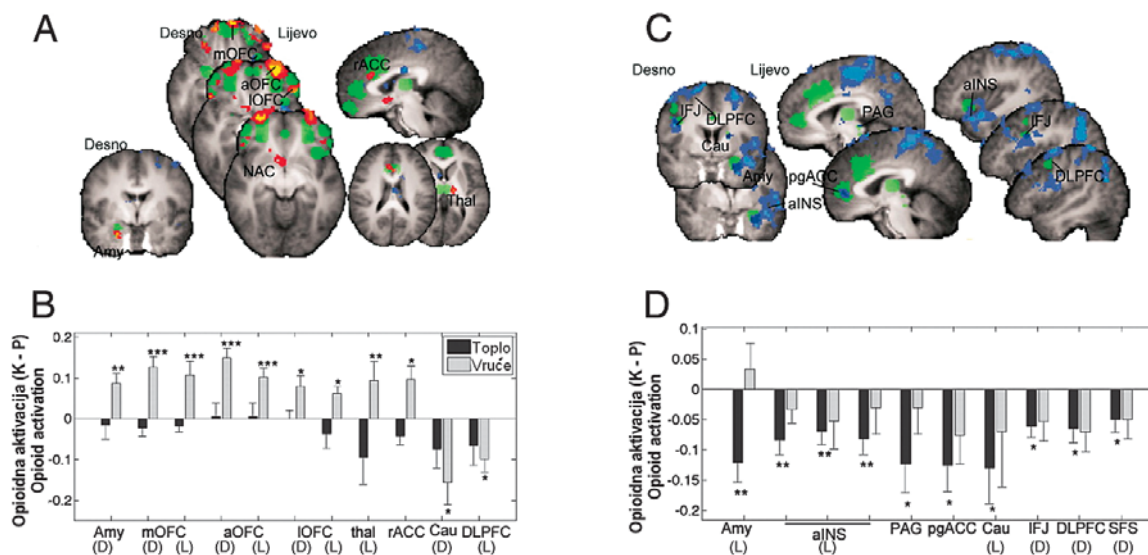
Niz novijih objektivnih istraživanja potvrdio je da je placebo učinak praćen nizom funkcijskih promjena. Pozitronska emisijska tomografija (PET, engl. *Positron emission tomography*) i funkcijska magnetska rezonancija (fMRI, engl. *Functional Magnetic Resonance Imaging*) metode su kojima se najčešće istražuju promjene moždanog protoka krvi i funkcije nastale učincima bolnog podražaja i/ili placeba.^{2,3} Ovim metodama potvrđeno je da tijekom bolnog podražaja dolazi do modulacije u prednjem i srednjem cingularnom korteksu i drugim područjima mozga³ (slika 1). Porast protoka krvi tijekom bolnog podražaja zabilježen je u srednjem

prefrontalnom korteksu, području uključenom u endogenu opioidnu aktivnost, stražnjem parijetalnom korteksu i donjem parijetalnom režnju.

Pri primjeni opioida, kao i pri primjeni placeba doći će do pojačane metaboličke aktivnosti u kori prednjeg cinguluma, području koje je bogato opioidnim receptorima. Ova dva učinka nastupaju različitim mehanizmima: dok opioidi djeluju direktno na silazni sustav inhibicije boli, placebo učinak ovisan je o neokortikalnoj modulaciji i dijelom o endogenoj sekreciji opioida.²⁷

Kod osoba reaktivnih na placebo primjena placeba dovodi do promjena u regionalnome moždanom protoku u više moždanih regija, čak i bez bolne senzorne stimulacije.^{2,20} PET analizom potvrđeno je da kod osoba koje su primile placebo nakon bolne stimulacije nastaju promjene regionalnoga moždanog protoka krvi u odnosu prema stanju prije primjene placeba. Očekivanje pozitivnog učinka lijeka ili primijenjene terapije povezano je s modulacijom u srednjem prefrontalnom korteksu, tzv. Brodmanovu području, dorzolateralnome prefrontalnom korteksu i srednjem cingulumu.² Intenzivne promjene u neuronskoj aktivnosti u razdoblju predviđanja analgetskog učinka izmjerene su PET CT-om u području strijatuma i periakveduktalnoj sivoj tvari³ (slika 1C, 1D), a u razdoblju tzv. konzumacije lijeka zabilježene su nešto rostralnije.²⁰

Nakon verbalne sugestije i nakon placebo analgezije smanjenje moždane aktivnosti u odnosu prema kontroli bez placeba razmjerno je smanjenju doživljaja boli iskazanom skalom boli.⁶ Međutim za placebo učinak tipično je povećanje broja funkcionalno aktivnih veza između različitih moždanih regija, kao što su nukleus akumbens, talamus, amigdala, inzula i prefrontalni korteks.^{3,20} Prema rezultatima nekih studija čak 70% osoba su placebo reaktori, što



Legenda/Notes:

K – kontrola/control; P – placebo; L – lijevo/left; D – desno/right; Amy – amigdala/amygdala; aOFC – prednji orbitofrontalni korteks/anterior orbito-frontal cortex; Cau – nukleus kaudatus/caudate; IFJ – donja frontalna sveza/inferior frontal junction; IOFC – lateralni orbitofrontalni korteks/lateral OFC/inferior frontal border; mOFC – medijalni orbitofrontalni korteks/medial OFC; thal – talamus/thalamus; INS – inzula/insula; NAC – nukleus akumbens/nucleus accumbens. Prema Wager i sur. PNAS 2007;104:11056–61. s dopuštenjem autora/From: Wager T. et al. PNAS 2007;104:11056–61 with author's permission.

Slika 1. Učinci placeba (P) kod podražaja vrućinom lijevo, promjene uzrokovane očekivanjem desno. A. Područja koja pokazuju porast opioida uzrokovan placeboom tijekom podražaja vrućinom (K > P). B. Stupci koji prikazuju opioidnu aktivnost uzrokovanu placeboom uzrokovanu kod podražaja toplinom (crno) i vrućim toplinskim podražajem (sivo) s gornje slike (kontrola – placebo). C. Smanjenje endogene aktivacije opioida inducirano očekivanjem (placebo). D. Stupci koji prikazuju odnose sa slike C (P > K). Mjerena je i uspoređena ugradnja [¹¹C]karfentanila.

Figure 1. Placebo effects in heat vs. anticipation. A. Regions showing placebo-induced opioid activity during heat. B. Bar graphs showing placebo-induced opioid increases in warm (black bars) and heat (gray bars) averaged across regions (K > P). C. Regions showing placebo-induced anticipatory opioid decreases. D. Bar graphs for effects registered in C (P > K). [¹¹C]carfentanil distribution was registered and compared.

potvrđuje i visok postotak smanjenja boli kod kroničnih bolnih stanja uporabom placeba.^{20,25}

Placebna analgezija uzrokovana očekivanjem povezana je s funkcijom svijesti i podliježe 'obradi' u nekoliko područja kore frontalnog režnja.^{2,3,20} Placebni učinak posredovan ovim mehanizmom vjerojatno će izostati u osoba koje imaju kognitivni poremećaj ili ne razumiju jezik.

Specifične cirkulacijske promjene nastaju kod osoba reaktivnih na placebo i kod drugih stresnih poremećaja. Tako je smanjenje *psihološkog* stresa učinkom placeba praćeno smanjenim protokom krvi u amigdali, području koje je odgovorno za emocionalni odgovor. Kod dešnjaka je to lijeva amigdala, dok je na suprotnoj strani smanjenje protoka manje.²⁸

Kod osoba koje nisu izvjestile o analgetskom učinku placeba tijekom bolne stimulacije neće doći do promjena regionalnoga moždanog protoka krvi nakon primjene placeba.²⁹ Osobe koje su nakon primjene placeba izvjestile o pogoršanju boli noćnoj hiperalgeziji, imale su tijekom te reakcije porast moždane aktivnosti u medijalnom sustavu boli, afektivno-kognitivnom putu i lijevom hipokampusu.¹³

B. Biokemijske promjene

Analizom biokemijskih promjena tijekom placebo reakcija nađeno je da placebo učinak ovisno o bolesti aktivira specifičan neurofunkcionalni i neurokemijski odgovor u mozgu.^{3,20} U bolnim stanjima aktiviraju se dopaminergički receptori dorzalnog strijatumata i serotonininski receptori.¹⁰ Tijekom placebo analgezije dolazi do oslobađanja endogenih opioida pripremajući tako organizam na predstojeći bolni podražaj te je taj biokemijski mehanizam dijelom odgovoran za analgetski učinak inertne tvari.² Potvrđeno je također da placebo odgovor i aktivna farmakološka sredstva djeluju preko istih neuralnih putova ili se dijelom preklapaju s njima.^{27,28} Ovaj se mehanizam aktivira i nakon pripreme opioidnim i neopioidnim analgeticima.¹⁰

Kod ljudi ne postoji stvaranje endorfina *per se* nakon bolnog podražaja.¹⁰ Posljedično tomu, primjena čistog opioidnog antagonista naloksona ne dovodi do promjene u intenzitetu boli u skupini bez liječenja. Nasuprot tomu, kada je

kod placebo reaktora nastupilo smanjenje boli uzrokovano placebo, primjena opioidnog antagonista povećava intenzitet boli.¹⁰ Kolecistokinin je pronociceptivni peptid važan kod hipersenzitivnih reakcija na bol. Primjena agonista kolecistokininskih receptora pentagastrina također pojačava doživljaj boli i smanjuje analgeziju uzrokovanu placebo.³⁰

Biokemijske promjene postoje i kod noćnih reakcija. Kod osoba koje nakon sugestije ili primjene inertne tvari izvijeste o pogoršanju postojeće boli, hiperalgeziji, dolazi do aktivacije osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda s odgovarajućim povećanim izlučivanjem kortizola i ACTH.³¹

Jačina placebo učinka

Sustavne analize potvrdile su da placebo ima mjerljiv terapijski učinak u stanjima s jakom psihogenom komponentom, poput boli i fobije.^{32,33} Smanjenje doživljaja boli uvjetovano placebo učinkom kreće se od 10% u studijama koje ispituju mehanizme akutne boli do čak 40% kod sindroma fibromialgije i 62% kod bolne periferne dijabetičke polineuropatije.^{3,34} Placebna analgezija jednako je ovisna o osjetljivosti bolesnika na sugestiju, sposobnosti liječnika da ulije povjerenje i o načinu primjene placeba.²² Primjena inertne tvari od medicinske osobe, razgovor ili objašnjenja mogu pokrenuti mehanizme poput očekivanja ili uvjetovanja, koji mogu dovesti do placebo učinka, ali i znatno povećati stvarni učinak aktivne tvari.³⁵ U studijama koje su uspoređivale analgetski učinak lijekova i placebo zabilježeno je smanjenje boli uzrokovano placebo od 0 do 70%, ovisno o vrsti boli i o tvari s kojom se placebo uspoređuje (tablica 1).

Placebni učinak relativno je velik u studijama koje su istraživale mehanizam tog učinka (5–16,4%) za razliku od studija gdje je placebo služi kao kontrola.^{3,19,36} Ove razlike vjerojatno ovise i o uputama koje su bolesnici u studijama dobili. Dobiju li bolesnici obavijest da primaju aktivni lijek, imat će veća očekivanja od primijenjene tvari te manju primjenu pomoćnih analgetika u odnosu prema onima kojima nisu dane sugestivne instrukcije.¹¹ Ove razlike u jačini učinka placebo dijelom se mogu objasniti pripremom na očekivani učinak primijenjenog liječenja.

Tablica 1. Učinak ispitivanih lijekova i placeba na bol i učestalost nuspojava zabilježenih u kontroliranim kliničkim studijama
Table 1. The effects of tested drugs and placebos on pain and adverse events in controlled clinical trials.

Bolni sindrom ^(ref) /Painful syndrome ^(reference)	Uspoređeni lijekovi /Drugs compared	Učinak na bol/Effect on pain		Nuspojava/Side effect	
		Aktivni lijek /Active drug	Placebo /Placebo	Aktivni lijek /Active drug	Placebo /Placebo
Migrena ³⁶ /Migraine ³⁶	Antagonist peptida povezanog s kalcitoninским genom (CGRP-ra) i placebo /Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and placebo	Smanjenje boli kod 66% bolesnika /Response rate 66%	Smanjenje boli kod 27% bolesnika /Response rate 27%	25%	12%
Osteoartritis ⁴⁸ /Osteoarthritis ⁴⁸	Tramadol CR i placebo /Tramadol CR and placebo	Smanjenje VAS-a za 13,4 /VAS decrease by 13.4	Smanjenje VAS-a za 4,7 /VAS decrease by 4.7	79%	65,9%
Postamputacijska bol ⁴⁹ /Postamputation pain ⁴⁹	Morfin, meksiletin i placebo /Morphine, mexiletine, or placebo	Smanjenje boli 53 i 30% /Mean pain relief 53 and 30%	Smanjenje boli 19% /Mean pain relief 19%	54%; 16,6%	16,2%
Artroplastika kuka ⁵⁰ /Hip arthroplasty ⁵⁰	Infuzija ropivakaina ili placebo oko stražnjega lumbalnog pleksusa /Continuous lumbar plexus block with ropivacaine or placebo	2. dan PO VAS u kretanju: 29 /2 nd PO day VAS while walking: 29	2. dan PO VAS u kretanju 48 /2 nd day PO VAS while walking: 48	Slabost kvadricepsa kod 42% /Quadriceps weakness in 42%	17%
Kronična križobolja ³⁷ /Chronic low back pain ³⁷	Oksimorfon CR i placebo [§] /Oxymorphone extended release and placebo [§]	Prosječni VAS 8,7 /Mean VAS 8.7	Prosječni VAS 31,6 /Mean VAS 31.6	21,4*	8,3*

Legenda/Note: VAS (vizualna analogna ljestvica boli) iskazan je u milimetrima na ljestvici od 1 do 100/The VAS (Visual Analogue Scale) is shown on a 100-mm scale. Smanjenje boli izraženo je relativno u odnosu prema početnoj vrijednosti/A pain relief is shown as relative decrease according to the baseline VAS scores. PO – poslije operacije/postoperative; *uspoređene su sve nuspojave/all side effects were compared; §kod bolesnika koji su ranije rabili opioide/In opioid experienced patients

Ilustracija ovog učinka vrlo je zorno potvrđena u kliničkoj studiji u kojoj su Pollo i sur. torakotomirane bolesnike podijelili u tri skupine koje su imale poslijeoperacijsku bol približno jednaka intenziteta. Svi bolesnici primali su placebo – infuziju fiziološke otopine. Prva skupina primala je infuziju, ali bolesnicima nije rečeno čemu služi lijek. Na taj način promatrala se prirodna dinamika intenziteta boli i potrebe za analgeticima. Druga skupina bila je pripremljena prema tipičnom protokolu za dvostruko slijepu studiju: bolesnicima je rečeno da je jednaka vjerojatnost da će infuzija koju primaju biti možda neaktivna tvar, a možda jaki lijek protiv boli. Treća skupina imala je sugestivnu pripremu: bolesnicima je rečeno da je u infuziji jaki lijek protiv boli.¹¹ Bolesnici u sve tri skupine mogli su zatražiti dodatnu količinu analgetika, buprenorfina prema vlastitom osjećaju boli tijekom trodnevne studije. Prosječni broj doza buprenorfina bio je u skupini bez verbalnih uputa 6,7, u skupini s uputama dvostruko slijepo studije 5,1, a u skupini sa sugestivnim uputama 4,1 po bolesniku. Iako je postignuta analgezija mjerena VAS-om prema iskazu bolesnika bila jednaka u sve tri skupine, bolesnici u skupini sa sugestivnim uputama imali su za 39% manju potrošnju analgetika. Ovom studijom pokazalo se da različite verbalne instrukcije mogu imati učinak na liječenje boli, ali i ponašanje bolesnika te smanjiti potrošnju opioida.¹¹

Slično gore navedenoj studiji, Hale i sur. zabilježili su na početku studije intenzitet boli iskazan VAS-om kod skupine bolesnika s kroničnom križoboljom i odredili im terapijski uspješnu dozu oksimorfona.³⁷ Bolesnike su potom slučajnim odabirom svrstali u dvije skupine uz obavijest o dvostruko slijepoj studiji: rečeno im je da možda primaju lijek, a možda placebo. U skupini koja je nastavila primati oksimorfon intenzitet boli porastao je u odnosu prema vrijednosti VAS-a zabilježenoj na kraju razdoblja titracije, vjerojatno zbog spoznaje da je moguće da ne primaju aktivni lijek. Istodobno je skupina koja je nakon randomizacije primala placebo iskazala jači intenzitet boli u odnosu prema boli nakon primjene oksimorfona, koji je ipak bio za 15% niži od vrijednosti na početku studije.³⁷

Uzimanje u obzir komorbiditeta, osobito psihopatologije važno je u liječenju boli i procjeni placebo učinka.³³ Depresija, napetost i jaka neurotska osobnost mogu smanjiti učinak opioidne analgezije. U skupini bolesnika s diskogenom križoboljom Wasan i sur. pokazali su da skupina s niskom izražajnošću psihogenih tegoba ima 65% smanjenje boli nakon primjene morfija, dok skupina s visokom izražajnošću neurotskih tegoba ima smanjenje boli nakon jednake doze lijeka za 41%.³³ Nasuprot tomu, pri primjeni placeba osobe s niskom izražajnošću neurotskih tegoba imale su smanjenje boli za 7,7%, a one s jakom neurotskom osobnošću za čak 23,5%. Uzimajući u obzir obje komponente, kod psihički stabilnih osoba dobiveno je smanjenje boli učinkom opioida za 59%, a kod osoba sa psihopatologijom za svega 21%.³³ Moguće je da kod osoba s izraženom neurotskom osobnošću kolecistokinin posreduje toleranciju na placebo ili nastanak nocebno učinka.³⁸

Genske razlike i placebo učinak

Dugo se vjerovalo da je placebo učinak ovisan pretežito o psihološkim čimbenicima te da su za njega presudni ličnost terapeuta i autosugestija.^{5,6,9,33} Postojanje različite reaktivnosti na placebo temeljem genskih razlika između pojedina ispitano je tek nedavno. Provodeći ispitivanje na osobama s poremećajem društvene anksioznosti, Furmark sa suradnicima povezao je učinak placeba s genom koji

kontrolira serotonin u mozgu.²⁸ Autori su kod osoba koje imaju anksiozni poremećaj socijalnog ponašanja našli da su osobe s TPH2 G-703T-polimorfizmom u genu za triptofan hidroksilazu 2 (GG homozigoti) imale pozitivan odgovor na placebo. Kod ovih je osoba nakon primjene placeba znatno smanjen stres uzrokovan socijalnim čimbenicima. Nasuprot tomu, osobe koje su nositelji T-alela iskazale su pojačanu aktivaciju amigdala, pojačani stresni odgovor i nisu reagirale na primjenu placeba. Autori su u ovoj studiji prvi put povezali serotoninergičku modulaciju aktivnosti amigdala kontroliranu genski i placebo uzrokovano smanjenje stresa.²⁸

Doživljaj boli i odgovor na opioide također su uvjetovani genskim razlikama.³⁹ Oko 7% Bijelaca nema enzim CYP2D6. Oni sporo metaboliziraju tramadol, postižu više koncentracije ovog lijeka u plazmi, a prag boli nakon uporabe tramadola kod njih je značajno povišen.⁴⁰ Do sada nema studija koje bi potvrdile povezanost genskih polimorfizama i odgovora na placebo u liječenju boli.

Spol i placebo učinak

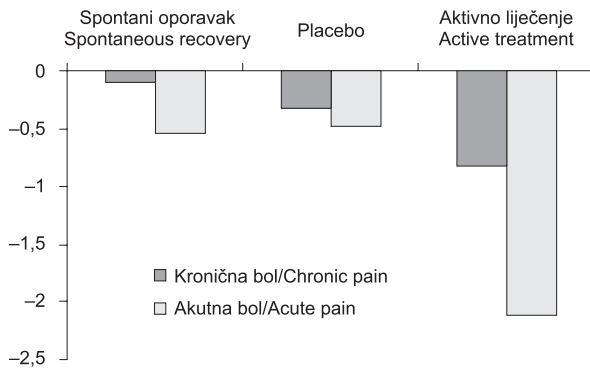
Često je opisano da su spol i socijalno okruženje važan čimbenik u subjektivnom iskazu osjećaja boli i u reakcijama na primjenu placeba. Niz studija potvrdio je jači placebo učinak kod muškaraca.^{41,42} Placebna analgezija koja nije praćena promjenama u oslobađanju kortizola ili cirkulirajućeg beta-endorfina u skupini obaju spolova zabilježena je samo kod muškaraca ako su ispitivači bile žene.⁴² Nije jasno je li razlog tomu što su muškarci civilizacijski skloni iskazivati manji doživljaj boli u prisutnosti žena ili su tomu razlog biokemijske promjene. Moguće je objasnjenje u činjenici da je kod ekstrovertiranih muškaraca prag boli povišen, kao i endogeno stvaranje opioida.⁴¹ Nasuprot tomu, kod žena koje su ekstrovertirane prag boli je niži, doživljaj boli pojačan, a endogeno stvaranje opioida smanjeno.⁴¹

Spontani oporavak i placebo

Pri vrednovanju promjene kliničkog stanja korisno je razlučiti učinak ispitivanog lijeka, tj. aktivne intervencije, placebo učinka i spontanog oporavka. Aktivnim intervencijama u liječenju boli osim primjene lijekova smatraju se također fizikalne metode, invazivne intervencije, akupunktura i psihološke metode.¹⁰

Spontani oporavak znatan je u brojnim kliničkim stanjima koja prati bol.⁴³ Osobito su prirodnim cikličkim promjenama intenziteta boli podložne kronične bolesti poput migrene, reumatoidnog artritisa i križobolje.^{21,44} Bolesnici obično traže medicinsku intervenciju kada je bol najjača, npr. kod egzacerbacije reumatoidnog artritisa ili prijeloma kosti kod teške osteoporoze.²⁵ U toj se fazi obično uvrštavaju u kliničke studije. Metaanalizom niza kliničkih studija u kojima je procjenjivana bol, Krogssboll i suradnici našli su da spontani oporavak jednako značajno kao i učinak placeba pridonosi oporavku bolesnika.⁴³

Primjer kako uporaba placeba može donijeti korisne informacije jest studija Buchbinder i sur. o usporedbi vertebroplastike i placeba, tj. injekcije lokalnog anestetika kod bolesnika s osteoporotičnim frakturama kralježnice.²⁵ Niz godina vertebroplastika injekcijom metakrilata smatrala se metodom izbora, a u svim kliničkim studijama bila je uspoređivana s drugim metodama liječenja. Kako je ovaj zdravstveni problem u porastu, troškovi za liječenje znatno su opterećenje te su nedavno provedene studije koje uspoređuju metodu s placebo. One su pokazale da nema razlike u



Slika 2. Smanjenje boli kao posljedica spontanog oporavka, učinka placebo i učinka aktivnog liječenja. Smanjenje boli (os y) prikazano je kao standardizirana srednja razlika u odnosu prema VAS-u prije započetog liječenja. Negativni predznak označava smanjenje boli, tj. pozitivni učinak liječenja. Veći učinak na bol zabilježen je kod studija koje istražuju akutnu bol nego kod studija kronične boli (prema: Krogsbøll i sur. ref. 43.).

Figure 2. Decrease in pain perception in the no-treatment, placebo and active intervention groups. Decrease in pain scores (y-axis) is calculated with standardized mean differences (SMD) for each trial. Negative SMD implies a positive effect of the intervention, e.g. lower pain score means less pain. Trials involving acute conditions tended to have larger improvements in all three arms compared with trials involving chronic conditions (Modified from Krogsbøll et al. Ref⁴³).

učinku vertebroplastike i placebo u smanjenju boli, kvaliteti života i funkciji nakon 3 i 6 mjeseci.²⁵ U uvodniku časopisa New England Journal of Medicine urednik navodi da je ovaj rezultat logičan, jer je prirodno da 'prijelomi tijekom vremena cijele, a bol se smanjuje'.⁴⁵

Spontani oporavak boli je i klinički značajniji u stanjima koja su praćena akutnom boli, dok je kod stanja s kroničnom boli otprilike jednak uobičajenom ritmu promjene intenziteta boli, za što su najbolji primjer glavobolje.^{43,44,46}

Učinak placebo na relativno smanjenje boli također je jači kod stanja praćenih akutnom boli u odnosu prema kroničnoj boli, gdje su promjene intenziteta manje (slika 2). Prema rezultatima metaanalize niza studija aktivno liječenje kod akutne boli postiže smanjenje boli koje je otprilike 4 puta jače od smanjenja postignutog placebo: za 2,12 naspram 0,48 u odnosu prema početnoj vrijednosti VAS-a. U liječenju kronične boli aktivnim se liječenjem postiže dvostruko veće smanjenje boli nego kod primjene placebo (0,81 naspram 0,32 bodova na VAS-ljestvici).⁴³

Podatke o spontanom oporavku teže je dobiti u skupini bez liječenja jer nije moguće 'zaslijepiti' bolesnike. U tom je okruženju uvijek važno odvojiti pojedinačnu važnost svih primijenjenih elemenata u liječenju boli, jer individualne genske razlike, komorbiditet, učinak psiholoških i socijalnih čimbenika mogu biti jednako važni kao i primijenjeno liječenje ili placebo. Važno je stoga da se u istraživanju u kojem se rabi placebo bilježi što više čimbenika, jer se na taj način mogu bolje uočiti razlike u učinku ispitivanog lijeka u odnosu prema placebo, kao i promjene vezane uz prirodnu progresiju bolesti.

Nuspojave placebo i aktivnog lijeka

Nuspojave lijeka i placebo ovise o kliničkoj situaciji u kojoj se bilježe (tablica 1). U određenoj kliničkoj situaciji nuspojave se mogu pripisati primjeni lijeka, njegovu očekivanom učinku, npr. pospanost ili otpisacija kod primjene opioida ili naprotiv izostanku učinka. Tipičan primjer nus-

pojave, nastanak apstinencijske krize kod bolesnika koji su bili ovisnici o opijatima, opisan je u brojnim studijama titracije novog analgetika kao nuspojava placebo (tablica 1).³⁷ Ovu nuspojavu treba uzeti u obzir, ali ju treba promatrati u svjetlu bolesnikova prethodnog stanja, jer nije primarno nastala kao posljedica primjene placebo ili novog lijeka i njegovih svojstava, već radi ukidanja sredstva ovisnosti.

Druge se nuspojave mogu protumačiti prirodnim napredovanjem bolesti, izostankom očekivanog učinka lijeka ili mogu biti posljedice učinjenog kirurškog zahvata. Tako je npr. u studiji koja uspoređuje učinak parekoksiba primijenjenog jedan ili dva puta na dan s placebo u poslijeoperacijskom razdoblju nađeno kako je učestalost vrućice u skupini koja je primala placebo (15,6%) veća nego u skupini koja je primala parekoksib (kod 8,2 i 5,6% bolesnika).⁴⁷ Ovdje učestalost nuspojave treba pažljivo interpretirati: parekoksib smanjuje vrućicu, koja je učestala u poslijeoperacijskom razdoblju. Zbog izostanka primjene lijeka poslijeoperacijska vrućica je veća u placeboj skupini.⁴⁷

Zabilježiti treba i posebnu vrstu nuspojave koje su vezane za metodu primjene lijeka, npr. intravenskom infuzijom, primjenom putem kožnih naljepaka ili za uzimanje lijeka peroralno. Ovo je važno stoga što npr. određeni lijekovi primijenjeni venski mogu uzrokovati flebitis ili alergijske reakcije; dio tih reakcija ovisan je o načinu postavljanja intravenskog puta, a ne o samom lijeku. Primjer su alergije na lateks, konzervanse i otapala koji se dodaju lijekovima, dezinfekcijska sredstva ili na boje dodane lijekovima za peroralnu uporabu.

Placebo u kliničkim istraživanjima

Uporaba placebo standard je u kontroliranim kliničkim istraživanjima vezanim uz liječenje boli. Placebo se obično rabi u slijepim ili dvostruko slijepim kliničkim studijama pri ocjeni učinka ispitivanih lijekova ili metoda gdje služi za vrednovanje učinka ispitivane tvari u odnosu prema kontrolnoj skupini.^{49,50} Također se rabi sa svrhom procjene prirodne progresije bolesti kod bolesnika koji ne uzimaju farmakološki aktivni lijek u usporedbi s aktivnim liječenjem.

S ciljem da se razluči učinak placebo i aktivnog liječenja može se napraviti nekoliko postupaka. Takvi su postupci povećanje broja ispitanika i provođenje dvostruko slijepe studije.³⁷ Izvođenje dvostrukog placebo testa s različitim verbalnim instrukcijama u kojem svi bolesnici primaju placebo, također može pomoći u ocjeni placebo učinka. U ovakvom istraživanju jedna skupina dobit će upute da prima aktivni lijek, druga da prima ili aktivni lijek ili placebo, treća da prima placebo. Radi procjene spontanog oporavka može se uključiti i skupina bez verbalnih uputa o tome što primaju.¹¹

Kod studija u kojima se želi vrednovati spontani oporavak nije moguće izvođenje slijepog pokusa jer svaka, pa tako i psihološka intervencija može imati placebo učinak. Bolesnici u placeboj skupini mogu misliti da primaju aktivni lijek ili mogu izražavati svoju zahvalnost liječniku tako da iskazuju bolji oporavak. Nasuprot tomu, bolesnici u skupini bez liječenja mogu se osjećati ugroženima i svoje stanje tumačiti lošijim nego što ono stvarno jest zbog nedostatka osobnog kontakta ili izostanka primjene očekivanog lijeka.⁴³

U studijama kronične boli psihogena komponenta ima veliku ulogu u nastanku placebo reakcija^{42,43} te su istraživači pokušali isključiti ove bolesnike iz studija. Tako su pojedina stručna društva predlagala da se na početku istraživanja napravi jednostruki slijepi test čija bi svrha bila da se

prepoznaju i isključe placebo reaktori.⁵¹ Tijekom prvih dana studije identificirali bi se bolesnici koji imaju neprihvatljivo izraženo smanjenje boli nakon primjene placeba i isključili iz studije. Postignuti rezultati bili bi ujednačeniji, a osjetljivost studija veća. Nasuprot očekivanjima, ovakvo planiranje studije nije donijelo promjene u rezultatima: placebo učinak ostao je velik i nakon isključivanja pojedinaca identificiranih u jednostruko slijepom placebo pokusu.^{34,51} Primjer je bolna dijabetička periferna neuropatija, gdje je učinak placeba odgovoran za 62%-tno smanjenje boli, dok je učinak liječenja svega 38%.³⁴

Stajalište je stručnih društava za liječenje kronične boli da se usporedba istraživanih lijekova s placebo smatra zlatnim standardom za provjeru njihove uspješnosti i sigurnosti kada odgađanje aktivnog liječenja neće uzrokovati trajne posljedice. Kako bi u tim studijama ostali i pojedinci s neprihvatljivo visokim doživljajem boli, njima mora biti osiguran pristup pomoćnim analgeticima. Minimalni uvjet za izvođenje ovih studija je obaviještenost bolesnika o pravu da u svakom trenutku istraživanja od njega odustanu, iz bilo kojeg razloga.⁵¹

U kliničkim istraživanjima osobe koje jesu placebo reaktori mogu se obično prepoznati po relativno manjoj potrošnji lijekova i manjoj vlastitoj ocjeni doživljaja boli. Prepoznavanje placebo reaktora u svakodnevnoj je liječničkoj praksi znatno teže zbog uključenosti čimbenika koji nisu pod kontrolom, npr. nekontrolirana uporaba primijenjenog ili drugih lijekova, učinak fizikalnih metoda, akupunkture i sl.⁴⁶

Etičnost uporabe placeba

Stavovi i znanje liječnika o uporabi placeba u kliničkoj praksi znatno se razlikuju među pojedinim skupinama.^{4,5,15} Placebne intervencije smatra etički prihvatljivim 62% američkih internista i reumatologa,¹⁸ oko 46% danskih liječnika,¹⁴ a kanadski liječnici smatraju da se njegova primjena može odobriti u situacijama kada 'istraživanja potvrđuju njegovu uspješnost' (46%), kada je bolesnik o tome obaviješten (21%) i kada liječnik smatra da će ovaj postupak koristiti bolesniku (31%).¹⁵ 12% kanadskih akademskih liječnika smatra da bilo koji način uporabe placeba treba kategorički zabraniti.¹⁵

Brojne su dileme o opravdanosti uporabe placeba u kliničkim istraživanjima, s obzirom na to da prema Helsinškoj deklaraciji o ljudskim pravima 'koristi, dobiti i rizici svake nove metode trebaju biti uspoređivani s najboljom dostupnom profilaktičkom, dijagnostičkom ili terapijskom metodom'.^{52,53} Prema Helsinškoj deklaraciji uporaba placeba ili neliječenja dopuštena je u studijama u kojima ne postoji provjerena i uspješna profilaktička, dijagnostička ili terapijska metoda.⁵² Ona je dopuštena i kada je zbog znanstveno važnih metodoloških razloga uporaba placeba potrebna kako bi se usporedila uspješnost ili sigurnost postupka.⁵²

Krutom interpretacijom ove tvrdnje može se zaključiti da je uporaba placeba nedopuštena u svim bolestima ili stanjima gdje već postoji terapijska metoda te treba rabiti samo aktivne kontrole.

Klinički scenariji koji ograničavaju uporabu placeba u svakodnevnom liječenju boli jesu situacije u kojima bolesnici koji primaju placebo mogu biti izloženi riziku od nepopravljive štete. To je moguće napredovanje osnovne bolesti koja je praćena bolju, poput tumora, kada je primijenjen placebo analgetik, a nije učinjena dijagnostika i provedeno uzročno liječenje. U kliničkim istraživanjima liječenja boli to je moguća kronifikacija boli kod bolesnika koji su liječeni placebo ili im je uskraćena analgezija, a nisu placebo

reaktori.⁵² Zbog toga je uvriježeno pravilo svim bolesnicima, uključujući i one u placeboj skupini, ponuditi tzv. pomoćni lijek, koji će bolesnik dobiti nakon što se procjenom intenziteta na skali boli zabilježi neprihvatljiva vrijednost. Ti su pomoćni lijekovi u studijama liječenja boli obično paracetamol ili nesteroidni antireumatici za bol intenziteta 3–4, a niske doze opijata za bol intenziteta ≥ 5 na VAS-ljestvici od 0 do 10. Uz potrošnju pomoćnih lijekova dostatnu za kontrolu boli u tumačenju rezultata studije uspoređuju se postignuta kvaliteta života i komplikacije metode.^{11,37,47,48,50}

Ako za određenu indikaciju postoje potvrđeni lijekovi s definiranim omjerom doze i učinka, poželjno je da se u kliničkim istraživanjima kao usporednica rabe aktivne tvari. Iako takav dizajn studije može potvrditi nadmoć nove metode spram ranije prihvaćene, za određene indikacije on će biti prerestriktivan. On može staviti u nepovoljan položaj analgetik koji je jednake efikasnosti, ali sigurniji za bolesnika zbog povoljnijeg profila nuspojava ili je farmakoekonomski prihvatljiviji za sustav zdravstva. Ovaj je 'nepovoljniji položaj' očit kada autori ovakve studije žele objaviti svoje rezultate: urednici časopisa skloniji su objavljivati studije s potvrđenim rezultatom nego one u kojima nije postignut značajan učinak testirane tvari.⁵³

Zabrana studija kontroliranih placebo u području gdje već postoje uspješni lijekovi i terapijski postupci može spriječiti dobivanje značajnih znanstvenih dokaza vezanih za evaluaciju novih lijekova. Ovo je suprotno interesu javnozdravstvenih ustanova te stoga ne treba zabraniti studije kontrolirane placebo, već kod njih trebaju biti poštovana etička načela.⁵² Slični etički principi trebaju se primijeniti u svim državama. Bolesnikovo pravo da u svakom trenutku tijekom kliničke studije odustane od nje, pri čemu i dalje mora primati lijekove uobičajene za njegovu bolest, ne smije biti ugroženo tijekom kliničke studije kontrolirane placebo.^{37,52}

Profesionalci koji provode dvostruko slijepu studiju ili su im svjedoci ugroženi su jer izvođenje ovih studija stavlja na kušnju njihovo moralno i stručno stajalište, napose kada je riječ o novom lijeku koji treba tek doći na tržište. Zbog izravne novčane ili druge neizravne dobiti od proizvođača lijekova isticanje postojanja sukoba interesa obveza je svih istraživača, iako se njime ne može deklarirati moralno stajalište. Ako istraživanja provode ili ocjenjuju osobe koje imaju velike ovlasti, one mogu stvoriti krivu sliku o etičnosti, osobito kod podređenih. U ovim kliničkim situacijama istraživač treba uložiti napore da bi se uporaba placeba držala pod kontrolom.⁵²

Obaviještenost bolesnika o primjeni placeba

Prije primjene bilo kojeg lijeka ili medicinskog postupka bolesnik o tome treba biti detaljno obaviješten, obično u postupku potpisivanja obavijesnog pristanka.⁵⁵ U dvostruko slijepoj kliničkoj studiji etički je problem hoće li se primjena placeba predočiti bolesniku te na koji će se način taj postupak informiranja bolesnika izvesti.⁵⁶ Razlog tomu je što se cilj, a to je otkrivanje istine o stvarnom tijeku zbivanja, u dvostruko slijepoj studiji ostvaruje obmanom bolesnika. Ne može se reći da su bolesnici potpisali obavijesni pristanak ako im nije rečeno da će primiti placebo, a vjerojatno je da neki od bolesnika ne bi pristali na sudjelovanje u studiji kada bi znali da postoji mogućnost da će primiti placebo. Uporaba placeba, nadalje, nije za dobrobit bolesnika, već je u službi koristi znanosti i društva kao cjeline. U toj je situaciji nužno prethodnom procjenom neovisnog etičkog povje-

renstva potvrditi potrebnost provođenja 'slijepe' studije, a bolesnika obavijestiti o etičnosti i potrebi istraživanja koje neće ugroziti njegov interes.⁵⁶

S obzirom na to da naknadno objašnjenje svrhe studije nakon njezina završetka može uzrokovati nelagodu i nepovjerenje u sustav zdravstva, potrebno je odvagnuti koja će se količina informacija bolesniku predložiti, a sve informacije koje se mogu odnositi na bolesnikovu sigurnost, npr. one o nuspojavama ili mogućem izostanku učinka, moraju biti predložene prije početka istraživanja.⁵² Jedna od etičkih dilema jest treba li bolesniku koji je tijekom slijepe studije doživio neugodne nuspojave lijeka reći o kojem je lijeku riječ i na koji mu to način predložiti. Isti problem postoji i kod povoljne reakcije na placebo.

Negativno stajalište spram placeba ima otprilike 10% liječnika, dok je takvo stajalište prema uporabi placeba prisutno kod natpolovične većine bolesnika.¹⁶ To je i razlogom zašto u rutinskom kliničkom radu liječnik uvijek mora procijeniti korist placeba i načina kako će takav 'lijek' predložiti bolesniku. U suprotnome, uporaba placeba može postati predmetom tužbe te dovesti do niza neugodnosti i financijskoga gubitka.⁵⁷

Zaključak

Imajući u vidu dokazanu kliničku efikasnost placeba kod dijela bolesnika, placebo učinak u liječenju boli i drugih stanja koja imaju znatnu psihogenu komponentu ne treba zanemariti. Sugestivni, individualno prilagođeni pristup primjeren je u liječenju boli, jer on može potaknuti endogene mehanizme kod placebo reaktora.

Sugestivni pristup može znatno smanjiti stres kod bolesnika i poboljšati odnos između obiju strana koje sudjeluju u liječenju. Potrošnja analgetika može se u najmanju ruku smanjiti, što je važno posebice kada je riječ o diferentnim lijekovima kao što su opiodi. Liječenje nuspojava važna je stavka u izdancima za liječenje akutne i kronične boli. Uzimajući u obzir placebo učinak, možemo smanjiti broj nuspojava poput krvarenja iz gastrointestinalnog sustava kod uporabe nesteroidnih antireumatika ili nastanak ovisnosti o opiodima. Dozu lijeka potrebno je brižljivo titrirati prema postignutom analgetskom učinku, a liječenje održavati na najnižoj, klinički uspješnoj dozi.^{48,49} Ovo je osobito važno za osobe koje po svojoj psihološkoj ili genskoj konstituciji jesu placebo reaktori. Nasuprot tomu, u kliničkim studijama pristup bolesniku treba biti što neutralniji kako bi se izbjegle sugestije, pristranost i neujednačenost rezultata istraživanja.

LITERATURA

1. *Vrhovac B.* Placebo and its importance in medicine. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1977;15:161–5.
2. *Watson A, El-Dereby W, Iannetti GD i sur.* Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain* 2009;145: 24–30.
3. *Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK.* Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:11056–61.
4. *Fässler M, Meissner K, Schneider A, Linde K.* Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice—a systematic review of empirical studies. *BMC Med* 2010;8:15.
5. *Beecher HK.* The powerful placebo. *JAMA* 1955;159: 1602–6.
6. *Hunter P.* A question of faith. Exploiting the placebo effect depends on both the susceptibility of the patient to suggestion and the ability of the doctor to instill trust. *EMBO Rep* 2007 Feb;8(2):125–8.
7. *Anonimo.* The Bottle of Medicine. *Br Med J* 1952;1(4750):149–50.
8. *Graves TC (1920.)* Commentary on a case of hystero-epilepsy with delayed puberty: treated with testicular extract. *Lancet* 1920;196:1134–5.
9. *Keeri-Szanto M.* Drugs or drums: what relieves postoperative pain? *Pain* 1979;6:217–30.
10. *ter Riet G, de Craen AJM, de Boer A, Kessels AGH.* Is placebo analgesia mediated by endogenous opioids? A systematic review. *Pain* 1998; 76:273–5.
11. *Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F.* Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 2001;93:77–84.
12. *Lombardi C, Gargioni S, Canonica GW, Passalacqua G.* The nocebo effect during oral challenge in subjects with adverse drug reactions. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:138–41.
13. *Kong J, Gollub RL, Polich G i sur.* A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 2008;28:13354–62.
14. *Hróbjartsson A, Norup M.* The use of placebo interventions in medical practice—a national questionnaire survey of Danish clinicians. *Eval Health Prof* 2003;26:153–65.
15. *Sherman R, Hickner J.* Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *Gen Intern Med* 2008;23:7–10.
16. *Berthelot JM, Maugars Y, Abgrall M, Prost A.* Interindividual variations in beliefs about the placebo effect: a study in 300 rheumatology inpatients and 100 nurses. *Joint Bone Spine* 2001;68:65–70.
17. *Nitzan U, Lichtenberg P.* Questionnaire survey on use of placebo. *Br Med J* 2004;329:944–6.
18. *Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG.* Prescribing »placebo treatments«: results of national survey of US internists and rheumatologists. *Br Med J* 2008 23;337:a1938.
19. *Vase L, Riley JL 3rd, Price DD.* A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain* 2002; 99:443–52.
20. *Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M.* Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 2005;46:957–69.
21. *Loder EW, Rizzoli P.* Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations. *Headache* 2011;51(8): 1336–45.
22. *Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME.* Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain* 2007;127:63–72.
23. *Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler M.* Bol – uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
24. *Kristek J, Kvolik S, Sakić K, Has B, Prlić L.* Intercostal catheter analgesia is more efficient vs. intercostal nerve blockade for post-thoracotomy pain relief. *Coll Antropol* 2007;31:561–6.
25. *Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR i sur.* A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009;361(6):557–68.
26. *Madsen MV, Gøtzsche PC, Hróbjartsson A.* Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *Br Med J* 2009;338: a3115.
27. *Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Andersson J, Fransson P, Ingvar M.* A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia. *Pain* 2010; 150:59–65.
28. *Furmark T, Appel L, Henningson S i sur.* A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci* 2008; 28:13066–74.
29. *Nemoto H, Nemoto Y, Toda H, Mikuni M, Fukuyama H.* Placebo analgesia: a PET study. *Exp Brain Res* 2007; 179:655–64.
30. *Benedetti F, Amanzio M, Thoen W.* Disruption of opioid-induced placebo responses by activation of cholecystokinin type-2 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;213:791–7.
31. *Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G.* The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 2006;26:12014–22.
32. *Hróbjartsson A, Gøtzsche PC.* Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *J Intern Med* 2004;256:91–100.
33. *Wasan AD, Davar G, Jamison R.* The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain* 2005;117:450–61.
34. *Häuser W, Bartram-Wunn E, Bartram C, Reinecke H, Tölle T.* Systematic review: placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy—magnitude and patient-related predictors. *Pain* 2011; 152:1709–17.
35. *Staud R, Price DD.* Importance of Measuring Placebo Factors in Complex Clinical Trials. *Pain* 2008; 138:474.
36. *Villalón CM, Olesen J.* The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2009;124:309–23.
37. *Hale ME, Ahdieh H, Ma T, Rauck R.* Oxymorphone ER Study Group. Efficacy and Safety of OPANA ER (Oxymorphone Extended Release) for Relief of Moderate to Severe Chronic Low Back Pain in Opioid-

- Experienced Patients: A 12-Week, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *J Pain* 2007; 8:175–84.
38. *Berthelot JM*. The placebo effect in rheumatology: new data. *Joint Bone Spine* 2011;78:161–5.
 39. *Liu YC, Wang WS*. Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultract) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. *Cancer* 2011; doi: 10.1002/cncr.26430.
 40. *Enggaard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Ossig J, Sindrup SH*. The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in healthy volunteers in relation to CYP2D6. *Anesth Analg* 2006;102:146–50.
 41. *Bruehl S, al'Absi M, France CR i sur.* Anger management style and endogenous opioid function: is gender a moderator? *J Behav Med* 2007;30:209–19.
 42. *Flaten MA, Aslaksen PM, Finset A, Simonsen T, Johansen O*. Cognitive and emotional factors in placebo analgesia. *J Psychosom Res* 2006; 61:81–9.
 43. *Krogsbøll LT, Hróbjartsson A, Gøtzsche PC*. Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Medical Research Methodology* 2009, 9:1.
 44. *Janculjak D, Fingler M, Bras M, Hečimović I, Splavski B, Vuković V*. Efficiency of pharmacological treatment of chronic post-traumatic headaches. *Acta Med Croat* 2008;62(2):151–5.
 45. *Weinstein JN*. Balancing science and informed choice in decisions about vertebroplasty. *N Engl J Med* 2009;361:619–21.
 46. *Grgić V*. Cervicogenic headache: etiopathogenesis, characteristics, diagnosis, differential diagnosis and therapy. *Liječ Vjesn* 2007;129:230–6.
 47. *Viscusi ER, Gimbel JS, Halder AM, Snabes M, Brown MT, Verburg KM*. A multiple-day regimen of parecoxib sodium 20 mg twice daily provides pain relief after total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2008;107: 652–60.
 48. *Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B i sur.* Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2008;13:103–10.
 49. *Wu CL, Agarwal S, Tella PK i sur.* Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Anesthesiology* 2008;109:289–96.
 50. *Ilfeld BM, Ball ST, Gearen PF i sur.* Ambulatory continuous posterior lumbar plexus nerve blocks after hip arthroplasty: a dual-center, randomized, triple-masked, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2008; 109:491–501.
 51. *Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S i sur.* Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2010;149:177–93.
 52. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.* Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf> (pristupljeno 22. 09. 2011.)
 53. *Vrhovac B*. Placebo and the Helsinki Declaration – what to do? *Sci Eng Ethics* 2004;10:81–93.
 54. *Song F, Parekh S, Hooper L i sur.* Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14:iii, ix–xi, 1–193.
 55. *Jukić M, Kvolik S, Kardum G, Kozina S, Tomić Juraga A*. Knowledge and practices of obtaining informed consent for medical procedures among specialist physicians: questionnaire study in 6 Croatian hospitals. *Croat Med J* 2009;50:567–74.
 56. *Miller FG, Wendler D, Swartzman LC*. Deception in research on the placebo effect. *PLoS Med* 2005;2(9):e262.
 57. *Rich BA*. A placebo for the pain: a medico-legal case analysis. *Pain Med* 2003;4:366–72.



Vijesti

News



Objava poziva za prijavu kandidata za predsjednika te prvog dopredsjednika HLZ-a – izbori 2013.

Na temelju Statuta Hrvatskoga liječničkog zbora, čl. 20., stavak 7.
i Poslovnika o radu Skupštine, čl. 11., stavak 2. te odluke 15. sjednice od 15. lipnja 2012.,
Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje

POZIV

za prijavu kandidata, redovnih članova Zbora za:

- 1. predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora za vrijeme od četiri godine,**
- 2. prvog dopredsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora za vrijeme od četiri godine.**

Uz prijavu, kandidat treba dostaviti program rada i listu s imenima i prezimenima, te adresama i potpisima najmanje pet izaslanika Skupštine HLZ-a koji podržavaju kandidaturu. Službeni popis izaslanika Skupštine HLZ-a nalazi se u tajništvu Zbora, Šubićeva 9, Zagreb.

Prijavu dostaviti Glavnom tajniku HLZ-a do 30. studenoga 2012. na adresu: Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, s naznakom »NE OTVARAJ – IZBORI 2013.«.

Predsjednik HLZ-a
prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.