

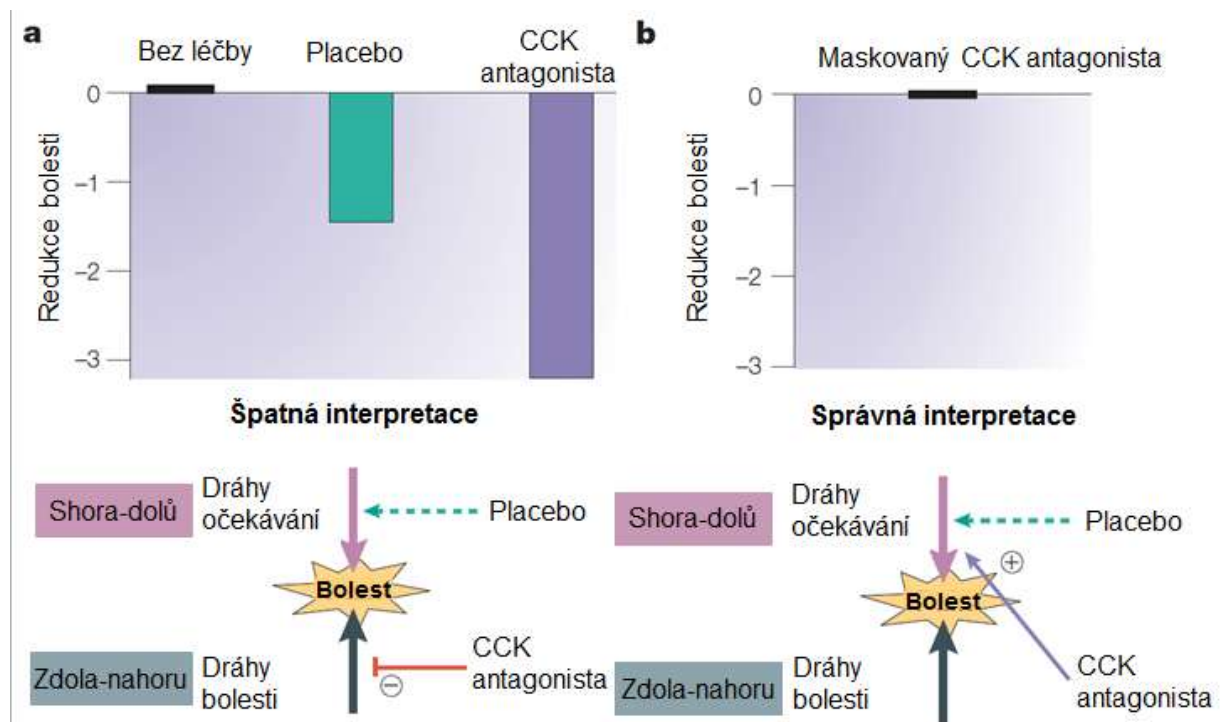
Placebo a bolest

Cyril Höschl

Psychiatrické centrum Praha

Placebo je zpravidla medikament bez obsahu farmakologicky účinné látky. Výraz pochází z latinského *placebo Domino in regione vivorum* a původně tak byli ve Francii označováni „paraziti“ předstírající zármutek na pohřbech, aby dostali jídlo a pití. Jednou z nejčastějších oblastí medicíny, kde se placebo uplatňovalo experimentálně i terapeuticky, je tlumení bolesti, jež má vždy také výraznou afektivní složku.

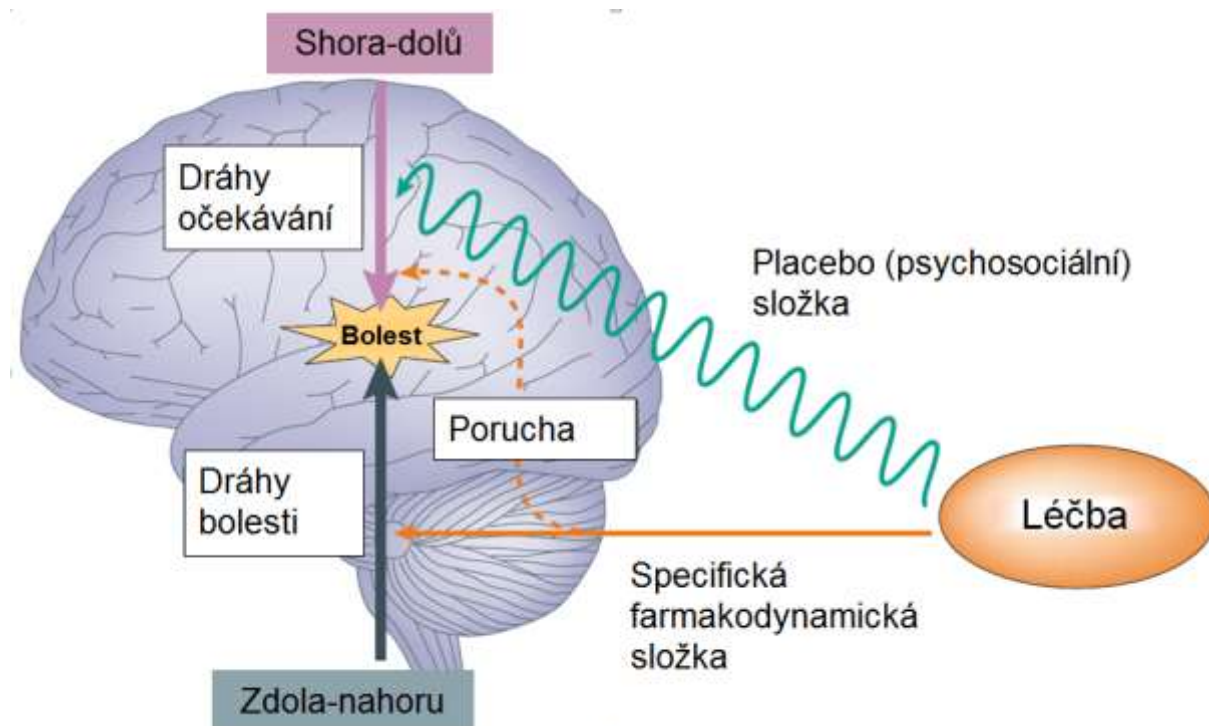
Základy porozumění účinku placebo v moderní medicíně položil zejména Henry K. Beecher ve svých spisech „The Powerful Placebo“ a "Surgery as placebo. A quantitative study of bias" (Beecher 1955, 1961). Rozhodujícím pro pochopení mechanismu účinku placebo je schéma shrnující experimenty s otevřeným resp. maskovaným podáváním různých analgetik a placebo nemocným s pooperační torakální bolestí (obr. 1; přehled viz Colloca a Benedetti 2005).



Obr. 1

Nesprávná interpretace čistého analgetického účinku analgetika jakožto rozdílu mezi zjištěným účinkem aktivní látky a placebo (a) a správná interpretace nálezu jako důsledku farmakologického působení aktivní látky na dráhy očekávání (psychiku). Je-li podání aktivní látky maskováno, nevyvolá účinek ani jako placebo (b). (Upraveno podle Colloca a Benedetti, 2005)

Z těchto prací vyplývá, že působení analgetika má v různých proporcích složku jak farmakodynamickou (např. cestou opiatových receptorů), tak psychologickou (cestou drah očekávání), jež je rovněž ovlivněna farmakodynamicky (např. cestou neurokininových NK receptorů) (obr.2).

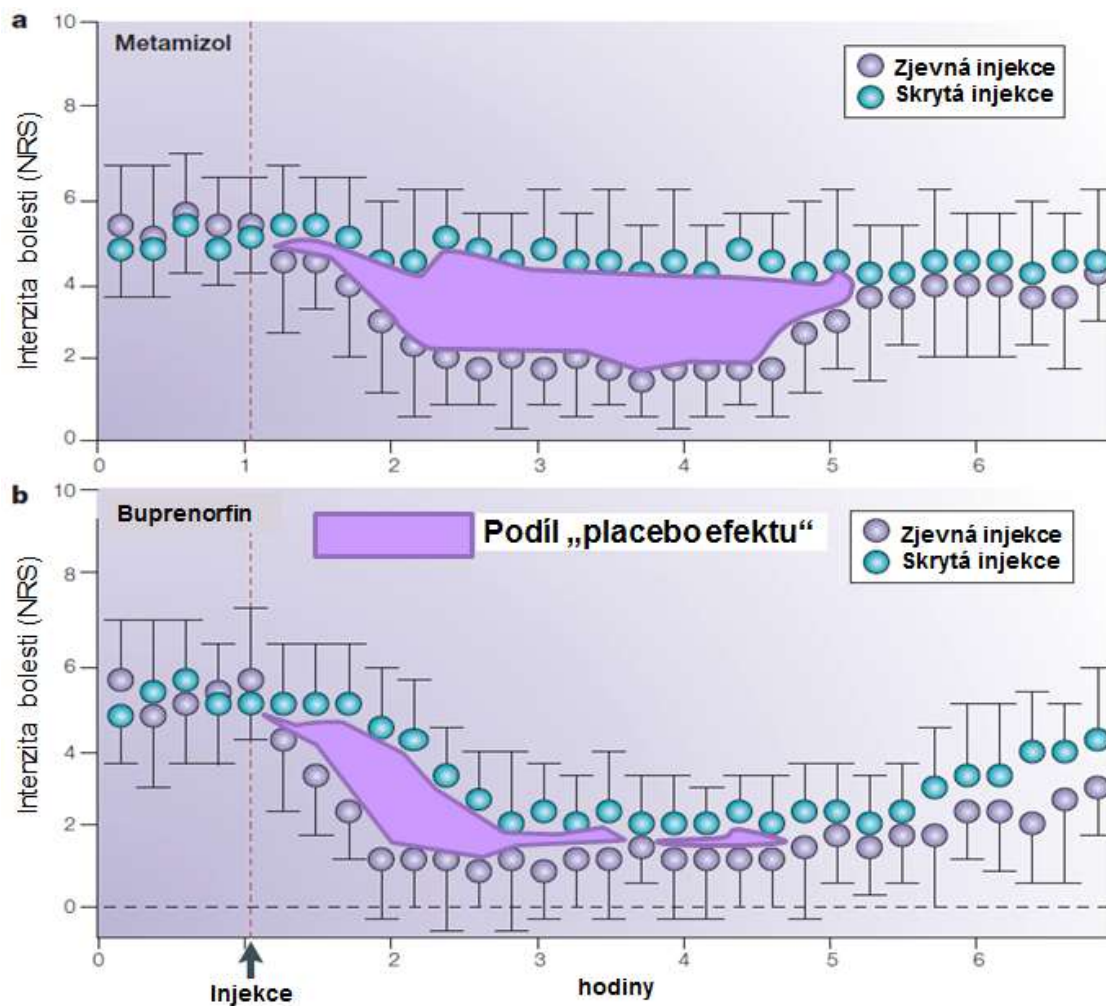


Obr. 2 Tři cesty analgetického účinku farmaka: psychosociální, specifická farmakodynamická cestou drah bolesti a specifická farmakodynamická cestou drah očekávání. (Upraveno podle Colloca a Benedetti, 2005)

Zastoupení jednotlivých složek analgetického působení lze studovat experimentálně zjišťováním proporce analgetického účinku, která vymizí, je-li farmakon podáno maskovaně bez vědomí pacienta (obr. 3). Pozoruhodné je také působení placebo otevřeně, tj. i tam, kde pacient ví, že jde o placebo (Kaptchuk et al. 2010).

Argumenty pro a proti použití placebo v klinickém výzkumu se pohybují ve třech rovinách: metodologické, etické a technické. **Z metodologického hlediska** převažuje argument, že bez zaslepené, placebem kontrolované studie nelze spolehlivě prokázat účinek nového léku. Aktivní komparátor nemusí totiž mít stabilní a spolehlivou účinnost, což snižuje výpovědní hodnotu jednotlivých studií. Naopak to, že látka B není méně účinná než látka A a látka A je účinnější než placebo, ještě neznamená, že látka B je signifikantně účinnější než placebo. Často je tedy nutné přímé srovnání s placebem. **V etické rovině** se upozorňuje na to, že podle Helsinské deklarace (čl.II.3) *v každé klinické studii každému pacientovi – včetně těch v kontrolní skupině, je-li jaká - musí být zajištěna nejlepší prokázaná diagnostická a léčebná metoda.* Tato podmínka není placebem splněna. Není však

splněna ani zkoušeným lékem, neboť ani ten není *per definitionem* „prokázanou léčebnou metodou“ (teprve se prokazuje). Tato podmínka Helsinské deklarace je tedy nesplnitelná, ledaže by se zcela zastavil jakýkoliv vývoj nových léků a zakázalo se v některých indikacích podávání i těch osvědčených, jež v nich není založeno na dostatečné evidenci, např. C-vitaminu u chřipky či Acylpyrinu v prevenci cévních příhod. Střetává se zde také zájem veřejný (dokázat účinek nového léku) se zájmem individuálním (být léčen le-



Obr. 3 Rozdíl mezi zjevným a maskovaným podáním je podstatně větší u metamizolu než u anodyna buprenorfinu. Fialová plocha představuje proporci působení látky na dráhy očekávání, jež při maskovaném podání nejsou aktivovány. (Upraveno podle Colloca a Benedetti, 2005)

ge artis). **V rovině technické** je někdy obtížné zajistit zaslepení placebo zejména tam, kde zkoušený lék patří do skupiny látek se známými vedlejšími účinky, jako je např. parkinsonismus u antipsychotik, jejichž absence indikuje posuzovateli zařazení posuzovaného do placebové větve. **Obecným problémem** klinické farmakologie však je zejména skutečnost, že účinek placebo v posledních letech narůstá a v porovnání účinnosti testovaných látek s placebem se tak ztrácí signál. Podílí se na tom design studie, typ zařízení, charakteristika pacientů, faktory škálování, hodnocená proměnná

(typ stupnice), typ onemocnění (bolest vs diabetes), medikace a dávkování (častější kontakt), velikost vzorku, randomizace (regrese k průměru), placebo odpověď (kultura), délka studie, pravděpodobnost placeba a kvalifikace posuzovatelů.

Navíc užívání placeba vzdaluje klinické studie reálnému prostředí - zejména tím, že vylučuje zařazování suicidálních, velmi těžkých, neklidných anebo na drogách závislých pacientů popř. pacientů s komorbiditami, což je obvyklá klientela v každodenní praxi. Výsledky akademického výzkumu se tak stávají obtížně interpretovatelnými a stále méně aplikovatelnými v běžné klinické praxi.

V přednášce budou též uvedeny příklady neurobiologických změn působením placeba a bude poukázáno i na transkulturální rozdíly v jeho účinnosti.

Literatura:

Beecher HK. Surgery as placebo. A quantitative study of bias. *J Am Med Assoc* 1961; 176: 1102-7.

Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc.* 1955, Dec 24; 159 (17): 1602-6.

Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience*, 2005; 6: 545-552.

Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, Kowalczykowski M, Miller FG, Kirsch I, and Lembo AJ. Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One.* 2010; 5(12): e15591.

cyril.hoschl@nudz.cz
www.hoschl.cz