

*Stanisław Pużyński*

## **Problem placebo w badaniach klinicznych leków przeciwdepresyjnych**

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

W pracy przedstawiono najważniejsze problemy etyczne, prawne i metodologiczne związane ze stosowaniem placebo w zaburzeniach depresyjnych. Zwrócono uwagę, że chociaż autorytatywne zespoły ekspertów i liczni autorzy prac z zakresu psychofarmakoterapii opowiadają się za celowością utrzymania procedury podwójnie ślepej próby z placebo w badaniu leków przeciwdepresyjnych – w ostatnich latach pojawiają się coraz liczniejsze wypowiedzi (konferencje, spotkania uzgodnieniowe, artykuły), których autorzy kwestionują zasadność szerokiego wykorzystywania tej metody w psychofarmakoterapii eksperymentalnej; podnoszone są przy tym zastrzeżenia natury etycznej, kwestionowana jest również rzetelność takiego podejścia z punktu widzenia metodologicznego. Problemom tym poświęcono w opracowaniu więcej uwagi. W badaniach leków należy uwzględnić dostępne rozwiązania alternatywne, które takich zastrzeżeń nie budzą. Autor tego opracowania podziela wspomniane zastrzeżenia i wątpliwości natury etycznej oraz sądzi, że procedura placebo nie jest nieodzownym warunkiem (standardem) poprawności metodologicznej badania leków przeciwdepresyjnych w klinice i powinna być zaniechana.

### **Summary**

The author analyses ethical concerns about the double blind, placebo controlled trials in development of new antidepressants. He concludes that the placebo procedure is not a necessary condition for methodological correctness of clinical trials and should not be applied to sick people.

Od czasu wprowadzenia do badań leków psychotropowych procedury podwójnie ślepej próby: substancja czynna – placebo, problem – placebo zawsze wzbudzał kontrowersje i spory (por. Benkers i Maier, 1990, Carpenter i Conley, 1999, Gallant i Eichelman, 1987, Klerman, 1978, 1986, Lieberman, 1996, Pużyński, 1995, Rickels, 1986, Woggon, 1992). Placebo ma gorących zwolenników, którzy sądzą że jest nieodzownym warunkiem poprawności metodologicznej badań oraz wiarygodności wyników, jak też oponentów, z których część stoi na stanowisku, że procedura placebo nie tylko nie jest niezbędna ale również niedopuszczalna. Wyodrębnić też można grupę autorów, którzy zajmują bardziej umiarkowane i kompromisowe stanowisko i dopuszczają możliwość stosowania placebo w ściśle określonych sytuacjach, uzależniają jednak stosowanie tej procedury od przestrzegania określonych warunków (Freedman i wsp., 1990, 1996, Steiner, 1999, Weijer, 1999).

Wszystkie te trzy postawy znalazły swój wyraz m.in. na konferencji w Toronto 18 września 1997 r., poświęconej problemowi stosowania placebo w badaniu leków psychotropowych u chorych na schizofrenię, na której doszło do konfrontacji różnych stanowisk (por. Panel Discussion, 1999, Zipursky i Darby, 1999).

Nie mniej, a może nawet więcej wątpliwości budzi stosowanie omawianej procedury u chorych depresyjnych. Większość psychiatrów (tak wynika z pobieżnej analizy piśmiennictwa) zajmujących się profesjonalnie badaniem leków psychotropowych, w tym przeciwdepresyjnych, opowiada się za wykorzystaniem placebo przy ocenie nowych leków. Na podobnym stanowisku stoją uczestnicy konferencji uzgodnieniowych (consensus meetings), w których uczestniczą psychofarmakolodzy eksperymentalni i klinicyści (por. Angst i wsp., 1994, Emilien i wsp. 1918, Montgomery, 1999).

**Jakie przesłanki i argumenty przemawiają za celowością (zdaniem części – niezbędnością) stosowania placebo?** Główną jest dążenie do maksymalnej obiektywizacji oceny działania leków, dotyczy to zarówno efektywności terapeutycznej, jak też objawów niepożądanych, w szczególności:

- Zredukowania do minimum wpływu czynników subiektywnych związanych z osobą (osobami) prowadzącymi badanie i osobą leczoną,
- Uwzględnienia efektu placebo nierozłącznie związanego z procedurą leczenia. W świetle badań licznych autorów „wkład” efektu placebo, a więc oddziaływania nie związanego z postulowanym specyficznym działaniem leków przeciwdepresyjnych (wpływ na neuroprzekąźnictwo) jest duży, w granicy 30–50% (przy efektywności terapeutycznej 60–75%) co mogłoby oznaczać, że jedynie 20–30% tego efektu zależy od specyficznego działania substancji czynnej (Stassen i wsp. 1997). Wykazano, że u pokaźnego odsetka chorych depresyjnych stosowanie samego placebo przynosi również poprawę stanu klinicznego, niekiedy istotną.
- W sytuacji tej, pominięcie placebo może być źródłem mało precyzyjnych wyników, pochopnych wniosków, a nawet zaliczenia substancji o wątpliwej skuteczności terapeutycznej do grupy antidepressiva (por. Quitkin, 1999). Okoliczność ta jest przesłanką następnego argumentu, mianowicie:
- Pominięcie procedury placebo może wiązać się z wprowadzaniem na rynek farmaceutyczny leków przeciwdepresyjnych mało skutecznych a jednocześnie drogich, co naraża:
  - konsumentów leków na ordynowanie im nieefektywnej terapii, z licznymi niekorzystnymi, niekiedy niebezpiecznymi konsekwencjami,
  - zarówno chorych jak też systemy ubezpieczeniowe lub refundujące koszty leczenia – na straty materialne.

Zwolennicy omawianego tu podejścia metodologicznego powołują się na historię współczesnej farmakologii (w tym psychofarmakoterapii), która wskazuje, że część leków noworejestrowanych to środki mało skuteczne, których część, po okresie przedwczesnego entuzjazmu stymulowanego przez producentów, zostaje wycofana z lekospisów, pozostaje na rynku farmaceutycznym i jest stosowana z wątpliwym pożytkiem dla chorych. Jedną z ważniejszych (a może głównych)

przyczyn tej sytuacji ma być brak poprawności metodologicznej i rzetelności badania nowych leków we wczesnych fazach ich oceny (zwłaszcza w fazie III).

Przesłanki te i argumenty odsuwają na dalszy plan wątpliwości i zastrzeżenia natury etycznej i prawnej związane ze stosowaniem placebo. Znanym reprezentantem takiego stanowiska jest Lasagna (1955, 1979, 1995), który przed kilku laty proponował zmianę tych zapisów ustaleń międzynarodowych (m.in. Deklaracji Helsińskiej), które w sposób wyraźny ograniczają lub wykluczają możliwość stosowania placebo w licznych stanach chorobowych.

Niektóre monografie i podręczniki dotyczące metodologii badania leków psychotropowych na ogół pomijają problemy etyczno-prawne związane z procedurą placebo (m.in. Bourin, 1998, Spriet, Dupin-Spriet, 1992), brak jest też szerszych informacji na ten temat w zasadach „Good Clinical Practice”, które są biblią badacza nowych leków (odesłano jedynie do Deklaracji Helsińskiej bez komentarza) (poz. pism. 12).

Trzeba jednocześnie podkreślić, że zarówno zespoły ekspertów, jak też liczni autorzy zalecają unikanie włączania do badań z zastosowaniem placebo chorych z ciężką depresją, z myślami lub tendencjami samobójczymi, a jednocześnie podkreślają niezbędną zapewnienie uczestnikom badania szczególnie troskliwej opieki i wnikliwej obserwacji.

Eksperti EAEMP w najnowszym projekcie uzgodnionego stanowiska (consensus guideline) w sprawie doboru grup kontrolnych w badaniu leków (1999) podkreślając znaczenie placebo w ocenie leków o nowych właściwościach, zwłaszcza ich działań niepożądanych – wyrażają pogląd, że nie ma zastrzeżeń etycznych, gdy nie istnieje efektywny pod względem terapeutycznym lek w danym wskazaniu klinicznym, jednak w sytuacji gdy takim lekiem (lekami) dysponujemy – stosowanie placebo może budzić wątpliwości etyczne. W innych sytuacjach gdy niezastosowanie lub opóźnienie efektywnej terapii nie wiąże się z istotnym ryzykiem dla życia lub zdrowia – można uznać za dopuszczalne z punktu widzenia etycznego udział grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Chorych należy wówczas dokładnie poinformować o dostępnych efektywnych metodach terapii oraz o skutkach odroczenia ich stosowania (Draft Consensus Guideline, p. 2.1.3).

Jak wspomniano, niektórzy psychofarmakolodzy i klinicyści zajmujący się profesjonalnie badaniami leków psychotropowych, w tym przeciwdepresyjnych, zgłaszają w sprawie placebo poważne zastrzeżenia, wydaje się przy tym, że w latach ostatnich liczba oponentów zwiększa się, wątpliwości zaś narastają. Świadczy o tym m.in. przebieg dyskusji na wspomnianej już konferencji w Toronto (por. poz. pism. 22).

Wyodrębnić można dwie grupy przesłanek, które przemawiają przeciw stosowaniu procedury placebo, jako nieodzownego warunku poprawności metodologicznej badania leków przeciwdepresyjnych. Są to:

- przesłanki etyczne i prawne,
- przesłanki wynikające z dotychczasowych badań, które wskazują że procedura placebo wcale nie zapewnia maksymalnej obiektywności rezultatów i może być zastąpiona innymi podejściami metodologicznymi.

## Przesłanki etyczne i prawne

Stosowane placebo, zwłaszcza przez dłuższy czas, może naruszać (i często narusza) jeden z artykułów Deklaracji Helsińskiej World Medical Association z 1964 r., uzupełnionej w 1971 r. (poz. pism. 5), mianowicie art. II.3, który brzmi: „W każdym badaniu klinicznym wszyscy chorzy włączając w to ewentualną grupę kontrolną – powinni otrzymywać najlepsze wypróbowane już leczenie i być poddani najlepszym, wypróbowanym badaniom diagnostycznym”.

Stosowanie placebo ma również związek z art. II.6 tej Deklaracji: „Lekarz może łączyć badanie kliniczne z postępowaniem leczniczym uzyskując nowe informacje stanowiące o postępie medycznym, tylko wówczas **gdy badanie kliniczne jest usprawiedliwione przez lecznicze korzyści dla chorego**”.

Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu procedury placebo mają również zastosowanie niektóre zapisy zawarte w Rezolucji Nr 119 Zgromadzenia Ogólnego Narodów Zjednoczonych uchwalonej na 46 sesji w dniu 17 grudnia 1991 r. w sprawie zasad ochrony osób chorych psychicznie i poprawy psychiatrycznej opieki zdrowotnej (poz. pism. 24), mianowicie:

- „Każdy pacjent ma prawo do opieki zdrowotnej i społecznej zgodnej z jego potrzebami zdrowotnymi oraz prawo do opieki i leczenia zgodnie ze standardami obowiązującymi w przypadku innych osób chorych”.
- „Leczenie i opieka każdego pacjenta powinna być oparta na indywidualnie przygotowanym planie, omówionym z pacjentem, systematycznie ocenianym, modyfikowanym w miarę potrzeby i realizowanym przez wykwalifikowany personel medyczny”.
- „Leki podaje się zgodnie z najlepiej pojętymi interesami zdrowotnymi pacjenta. Leki stosuje się wyłącznie do celów terapeutycznych lub diagnostycznych, nigdy nie należy podawać leków w celu ukarania pacjenta lub dla wygody innych osób”.
- „Pracownicy psychiatrycznej opieki zdrowotnej powinni podawać jedynie te leki, których skuteczność jest znana lub została wykazana”.

Z postanowieniami powszechnie uznanych gremiów międzynarodowych korespondują polskie regulacje prawne dotyczące opieki zdrowotnej i postępowania lekarskiego, mianowicie: zapisy Ustawy o zakładach opieki zdrowotnej (z dn. 30 sierpnia 1991 r.), Ustawy o zawodzie lekarza (z dn. 6 lutego 1997 r.), Ustawy o ochronie zdrowia psychicznego (z dn. 19 sierpnia 1994 r.) oraz zapisy Kodeksu Etyki Lekarskiej (przyjętego przez III Krajowy Zjazd Lekarzy w 1993 r.). Przytoczymy tu najważniejsze, wykazujące bezpośredni związek z problemami omawianymi w tej pracy, mianowicie:

- artykuł 19.1 ustawy o zakładach opieki zdrowotnej postanawia m.in.: „Pacjent ma prawo do: 1. świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom wiedzy medycznej...”
- artykuł 12 ustawy o ochronie zdrowia psychicznego stwierdza: „Przy wyborze rodzaju i metod postępowania leczniczego bierze się pod uwagę nie tylko cele zdrowotne, ale także interesy oraz inne dobra osobiste

osoby z zaburzeniami psychicznymi i dąży do osiągnięcia poprawy stanu zdrowia i w sposób najmniej dla tej osoby uciążliwy”.

- artykuł 21 p. 2 ustawy o zawodzie lekarza wyraźnie stwierdza:  
„Eksperymentem leczniczym (do którego należą badania kliniczne nowych leków; przyp. autora) jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca”
- artykuł 41 Kodeksu Etyki Lekarskiej zawiera następujący zapis:  
„Eksperymenty biomedyczne na ludziach mogą być przeprowadzane przez lekarzy o ile służą poprawie zdrowia pacjenta biorącego udział w doświadczeniu lub wnoszą istotne dane poszerzające zakres wiedzy i umiejętności lekarskich. Lekarz przeprowadzający eksperyment kliniczny powinien być przeświadczony, iż spodziewane korzyści dla pacjenta przeważają w sposób istotny nad nieuniknionym ryzykiem”.

W świetle już artykułu II.3 Deklaracji Helsińskiej – oraz przytoczonych polskich regulacji prawnych stosowanie placebo, gdy są dostępne efektywne metody leczenia, może naruszać prawo osoby chorej do uzyskania adekwatnej do współczesnego stanu wiedzy pomocy terapeutycznej. W odniesieniu do pokąźnego odsetka chorych depresyjnych problem jest szczególnie istotny, biorąc pod uwagę cierpienia związane z depresją (moralne, somatyczne) i ryzyko samobójstwa. Ta ostatnia cecha jest trudna do wykluczenia, bowiem doświadczenie kliniczne wskazuje, że nie ma ścisłej korelacji pomiędzy nasileniem zespołu depresyjnego (np. liczbą punktów Skali Depresji Hamiltona lub Skali Montgomery-Asberg) i takim ryzykiem. Samobójstwo popełniają nie tylko chorzy z ciężką depresją, lecz również osoby z subdepresją lub depresją o nasileniu umiarkowanym, zwłaszcza gdy znajdują się w trudnych warunkach społecznych lub w sytuacjach problemowych, obciążających emocjonalnie. Depresja jest wówczas jednym z czynników ryzyka. Odroczenie o kilka tygodni (przy badaniu leków jest to zwykle okres 4–6 tygodni) rozpoczęcia terapii, która w świetle dotychczasowych badań i doświadczeń klinicznych może być przydatna u danego chorego – wydłuża utrzymywanie się takiego ryzyka. Zdarza się, że w toku próby klinicznej chorzy otrzymujący placebo dokonują skutecznego zamachu samobójczego. Argumentacja, że takie tragiczne wydarzenie zdarza się również w toku stosowania leku czynnego nie przekonuje, bowiem pojawia się pytanie – czy stosowano najlepsze dostępne postępowanie lecznicze? Analizy statystyczne dotyczące częstości samobójstw wśród chorych depresyjnych są w takiej sytuacji nie przekonujące i mało przydatne.

Również nie przekonuje argumentacja, że procedura placebo pozwala uchronić duże rzesze chorych przed stosowaniem u nich w przyszłości substancji o wątpliwej skuteczności terapeutycznej. Większość etyków i prawników stoi na stanowisku, że dobro grupy społecznej lub społeczności nie może być

przedkładane nad dobro jednostki, zwłaszcza gdy w grę wchodzi jej zdrowie. Mówi o tym jednoznacznie artykuł III. 4 Deklaracji Helsińskiej: „Doświadczenia na ludziach prowadzone czy to dla dobra nauki, czy ludzkości nie mogą nigdy stać w sprzeczności z bezpośrednim bezpieczeństwem badanego”.

Rozbieżne opinie wzbudza problem zgody osób depresyjnych na udział w badaniach. Dotyczy to zarówno ważności takiej zgody, zakresu informacji przekazywanej pacjentowi, jak również znaczenia zależności pacjenta od sprawującego opiekę (niekiedy od wielu lat) lekarza, który jest jednocześnie badaczem i uczestniczy w rekrutowaniu chorych do badań. Nie bez znaczenia jest również motywacja badacza, którego dążenie do poprawności metodologicznej i zapewnienia szansy publikacji wyników w renomowanym czasopiśmie – mogą wpływać na decyzję o zastosowaniu tzw. podwójnie ślepej próby jako zalecanego sposobu obiektywnej oceny nowego leku.

Podstawowe wątpliwości budzi tzw. próba krzyżowa, w której po okresie stosowania leku czynnego – zastępuje się go placebo, i odwrotnie. Celem tej procedury jest sprawdzenie, czy uzyskany efekt terapeutyczny wiązał się ze stosowanym lekiem, co oznacza, że u części chorych w stanie poprawy jest przerywana efektywna kuracja po to aby sprawdzić, czy rzeczywiście lek działa, czy też jest to jedynie efekt placebo.

Równie podstawowe wątpliwości etyczne budzi stosowanie „**placebo czynnego**”, tzn. takiej substancji, która nie wykazując specyficznej aktywności terapeutycznej wywołuje objawy niepożądane podobne do tych, które mogą pojawiać się przy badanym leku (por. Moncrieff i wsp., 1998). W przypadku leków przeciwdepresyjnych wykazujących działanie cholinolityczne – „placebo czynne” może zawierać środek o działaniu atropinowym. Odrębną sprawą jest zagadnienie, czy takie „placebo” jest substancją nieczynną pod względem psychotropowym i czy w ogóle można tu mówić o placebo. Trzeba zgodzić się ze stanowiskiem tej grupy oponentów procedury placebo, że stosowanie „placebo czynnego” budzi jeszcze większe wątpliwości natury etycznej niż samo placebo, bowiem wiąże się z narażeniem chorego na objawy niepożądane bez zakładanego efektu terapeutycznego.

**Druga grupa przesłanek wynika z krytycznej oceny niezbędności placebo z punktu widzenia poprawności metodologicznej badań nowych leków oraz wartości naukowej i użytecznej uzyskiwanych wyników.**

Podstawową sprawą jest odpowiedź na pytania czy placebo jest niezbędne, oraz czy dysponujemy procedurami badawczymi, które mogą dostarczyć wiarygodnych wyników bez uciekania się do metodologii, która budzi przytoczone już wątpliwości i zastrzeżenia? Zdaniem części psychofarmakologów – odpowiedź brzmi – tak. Takim rozwiązaniem jest prowadzenie badań z lekiem porównawczym o ustalonej skuteczności terapeutycznej i znanym bezpieczeństwie stosowania (tzw. komparator, lek referencyjny, „złoty standard”). W odniesieniu do depresji do takich leków zaliczane są niektóre, stosowane od ponad trzydziestu lat, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina, klomipramina, amitryptylina). Nieodzownym warunkiem powodzenia takich

badania i wiarygodności wyników jest ściśle przestrzeganie zasad badania leków psychotropowych, zwłaszcza kwalifikowania do oceny homogennych pod względem klinicznym grup chorych, odpowiedniej ich liczby, właściwego dawkowania obu leków, odpowiedniej długości stosowania.

Zdaniem Freedmana i wsp. (1990, 1996) zastosowanie placebo jest dopuszczalne w nielicznych sytuacjach, mianowicie gdy:

- brak jest akceptowanego, standardowego leku przydatnego w danym schorzeniu
- standardowy lek nie przewyższa skuteczności placebo
- standardowym postępowaniem terapeutycznym jest placebo
- standardowe postępowanie terapeutyczne budzi wątpliwości (lub jest kwestionowane)
- efektywna terapia co prawda istnieje, ale jest niedostępna lub zbyt droga.

Weijer (1999) współautor przytoczonych publikacji sądzi, że ponadto należy uwzględnić dwa inne warunki, mianowicie stosowanie placebo jest dopuszczalne, gdy zawiodło leczenie standardowe oraz lek II-rzutu, oraz w sytuacji gdy placebo jest dodatkiem do postępowania standardowego.

Steiner (1999) podkreśla, że stosowanie procedury placebo można znacznie ograniczyć, gdy przestrzegane są podstawowe zasady badań leków psychotropowych, jednak gdy okaże się, że placebo jest niezbędne, należy ściśle przestrzegać określonych reguł, do których zalicza:

- zapewnienie wysokiego standardu przy uzyskiwaniu świadomej zgody pacjentów
- zagwarantowanie monitorowania objawów niepożądanych przez osoby z zewnątrz
- nie włączania do badań chorych, których lekarzami leczącymi są badacze
- odstąpienie od zasady przewidującej pełne honoraria wyłącznie za chorych, którzy ukończyli badanie
- ściśle określony czas stosowania placebo
- prowadzenie badań wyłącznie u chorych dotychczas nie leczonych lub ze stwierdzoną lekoopornością.

Należy zwrócić uwagę, że prowadzenie badań zgodnie z przytoczonymi zasadami wiąże się ze znacznym wzrostem kosztów i co również nie jest bez znaczenia – wydłużeniem okresu klinicznych badań przedrejestracyjnych. W sytuacji tej firmy farmaceutyczne preferują standardową procedurę placebo, co jest zresztą zgodne z zaleceniami organów rejestrujących nowe leki (FDA, Agencja Europejska i in.).

Innym podstawowym problemem jest udzielenie odpowiedzi na pytanie, **czy podwójnie ślepa próba z zastosowaniem placebo rzeczywiście gwarantuje obiektywność i rzetelność wyników?** Na to pytanie część psychofarmakologów udziela odpowiedzi przeczącej lub wyraża wątpliwości i wskazuje, że:

- Procedura placebo ze względów etycznych znajduje zastosowanie w stanach depresyjnych o mniejszym nasileniu, uzyskiwane wyniki nie są reprezentatywne dla określonej pod względem diagnostycznym grupy chorych, rezultaty

w zależności od kryteriów doboru chorych mogą być zawyżone (lek skuteczny, ale w depresji o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym) lub zaniżane (efekt równy placebo, które w łagodnych stanach depresyjnych może przynosić korzystną zmianę stanu klinicznego, jednak zwykle przemijającą).

- Długość stosowania placebo, również ze względów etycznych, jest ograniczona, z tendencją do skracania (por. Woggon, 1992). Niektóre leki przeciwdepresyjne ujawniają efekt terapeutyczny dopiero po dłuższym okresie podawania (nawet po 6–8 tygodniach). W sytuacji tej krótkotrwałe stosowanie placebo może wiązać się z eliminowaniem z dalszych badań leków wartościowych pod względem terapeutycznym.
- Procedura podwójnie ślepej próby z użyciem placebo jest często jedynie pozornie próbą „ślepą”, bowiem objawy uboczne występujące przy stosowaniu leków przeciwdepresyjnych, niekiedy już w pierwszych dniach kuracji (sedacja lub niepokój, objawy cholinolityczne, nudności, zaburzenia łaknienia) wyraźnie różnicują chorych otrzymujących badany lek oraz placebo. Zdarza się, że już po kilku dniach trwania próby zarówno badacz jak też pacjent orientują się, która substancja wchodzi w grę. Stosowanie tzw. placebo czynnego nie rozwiązuje sytuacji, a nawet budzi jeszcze poważniejsze zastrzeżenia etyczne.
- Odrębnym i mało poznanym problemem jest stan emocjonalny i postawa (procesy poznawcze) chorych uczestniczących w próbach klinicznych, którzy są poinformowani o 50% prawdopodobieństwie, że będą otrzymywać substancję nie wykazującą specyficznego działania terapeutycznego, a ponadto, że są dostępne leki, które mogą być u nich przydatne (jest przecież obowiązek poinformowania chorego o alternatywnych możliwościach terapeutycznych). Powstaje pytanie jaki wpływ wywiera opisana sytuacja na wyniki terapeutyczne? Ten, moim zdaniem, ważny z punktu widzenia metodologicznego problem nie doczekał się dotychczas ukierunkowanych badań i jest dyskretnie pomijany w dyskusjach o problemach związanych z placebo w badaniu leków przeciwdepresyjnych.

Wspomnieć wreszcie warto, że niektórzy autorzy dostrzegając potrzebę, ale również ograniczenia natury etycznej związane z placebo – wysuwają możliwość stosowania tej procedury u chorych depresyjnych, którzy uzyskują jednocześnie pomoc przy zastosowaniu uznanych za efektywne, pozabiologicznych metod terapii, np. u których jest stosowana psychoterapia kognitywna. Ta godna uwagi propozycja wiąże się jednak z potrzebą uwzględnienia przy interpretacji wyników licznych zmiennych, których znaczenie dla efektu terapeutycznego nie jest dobrze poznane i budzi spory (zakres wskazań do psychoterapii, wybór metody psychoterapii, znaczenie cech osobowości pacjenta i terapeuty, rodzaj interakcji, które między nimi zachodzą i szereg innych).

Trudnym i wciąż nierozwiązanym problemem jest sprawa dłuższej (2-tygodniowej) przerwy w stosowaniu leków (tzw. okres wash-out) poprzedzającej właściwą próbę kliniczną. W niektórych sytuacjach przerwa taka jest niezbędna (możliwość interakcji nowej kuracji z lekiem dotychczas stosowanym, potrzeba wykonania badań, na których wyniki może wpływać stosowany lek). Należy też

podkreślić, że przerwanie leczenia (zwłaszcza gdy stosowano je długo) może niekiedy wywierać korzystny wpływ na stan kliniczny. Okoliczności te jednak nie usprawiedliwiają pozostawiania bez leków chorych, u których są istotne wskazania do terapii. Postępowanie takie byłoby niczym innym jak pozbawieniem lub ograniczeniem praw chorego do uzyskania adekwatnej pomocy lekarskiej. Sądzę, że jedynym rozwiązaniem omawianego tu dylematu jest nie kwalifikowanie do badań chorych, u których są przeciwwskazania do dłuższej przerwy w leczeniu.

## Podsumowanie

Chociaż autorytatywne zespoły ekspertów i liczni autorzy prac z zakresu psychofarmakoterapii opowiadają się za celowością utrzymania procedury podwójnie ślepej próby z placebo w badaniu leków przeciwdepresyjnych – w ostatnich latach pojawiają się coraz liczniejsze wypowiedzi (konferencje, spotkania uzgodnieniowe, artykuły), których autorzy kwestionują zasadność szerokiego wykorzystywania tej metody w psychofarmakoterapii eksperymentalnej; podnoszone są przy tym zastrzeżenia natury etycznej, kwestionowana jest również rzetelność takiego podejścia z punktu widzenia metodologicznego. Godne uwagi są dostępne rozwiązania alternatywne, które takich zastrzeżeń nie budzą. Autor tego opracowania podziela wspomniane zastrzeżenia i wątpliwości natury etycznej oraz sądzi, że procedura placebo nie jest nieodzownym warunkiem (standardem) poprawności metodologicznej badania leków przeciwdepresyjnych w klinice i powinna być zaniechana u osób chorych.

## Piśmiennictwo

1. Angst J., P. Bech, J. Bruinvels i wsp.: Report of the fifth consensus conference: methodology of long-term clinical trials in psychiatry, *Pharmacopsychiat.*, 1994, 27, 101–107.
2. Benkert O., W. Maier: The necessity of placebo application in psychotropic drug trials, *Pharmacopsychiat.*, 1990, 23, 203–205.
3. Bourin M.: *Clinical Drugs Trials in Psychiatry: formation of the investigator. A basic and applied training course*, University of Nantes, France, 1998.
4. Carpenter W.T., R.R. Conley: Sense and nonsense: an essay on schizophrenia research ethics, *Schizophrenia Research*, 1999, 35, 219–225.
5. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects, Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly Venice, Italy, October 1983, and 41st World Medical Assembly Hong Kong, Sempember 1989, w: *Ethical and administrative guidelines for the conduct of national clinical studies*, F. Hoffman – La Roche Ltd, Basel, 1992, str. 22–26.
6. Emilien G., J.M. Maloteaux, A. Seghers, G. Charles: Use of a placebo in clinical trials, *Eur. Psychiatri*, 1998, 13, 254–263.
7. European Agency for Evaluation of Medical Products: Concept paper on the revision of the committee for proprietary medicinal products (CPMP) note for guidance on medicinal products for the treatment of depression, 29 January 1998, London.
8. The European Agency for the Evaluation of Medical Products: Note for guidance on choice of control group in clinical trials. Draft Consensus Guideline, 7 May 1999, London.

9. Freedman B.: Placebo – controlled trials and the logic of clinical purpose, *IRB. Res. Human Subj. Res.*, 1990, 12, 1–6.
10. Freedman B., C. Weijer, R.C. Glass: Placebo orthodoxy in clinical research. I. empirical and methodological myths., *J. Law Med. Ethics.*, 1996, 24, 243–251.
11. Freedman B., R.C. Glass, C. Weijer: Placebo orthodoxy in clinical research, II. ethical, legal, and regulatory myths, *J. Law Med. Ethics*, 1996, 24, 252–259.
12. Gallant D.M., B. Eichelman: Ethical Dilemmas in Neuropsychopharmacologic Research, w: H.Y. Meltzer (red.): *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, Raven Press, New York, 1987, str. 1–15.
13. Good Clinical Practice for Trials on Medical Products in the European Community, *Pharmacology a. Toxicology*, 1990, 67, 361–372 (polski przekład: „Zasady Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych Produktów Medycznych w Krajach Wspólnoty Europejskiej”, Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne, Kraków, 1992).
14. Klerman G.L., J.E. Izen: *Psychopharmacology*, w: W.T. Reich (red.): *Encyclopedia of Bioethics*, vol. 1–4, Free Press, N. York i Collier McMillan Publ., London, 1978, 1378–1386.
15. Klerman G.L.: Scientific and ethical considerations in the use of placebo controls in clinical trials in psychopharmacology, *Psychopharmacol. Bull.*, 1986, 22, 25–32.
16. Lasagna L.: Placebos, *Sci. Am.* 1995, 193, 68–71.
17. Lasagna L.: Drug evaluation problems in academic and other context, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1970, 169, 503–508.
18. Lasagna L.: The Helsinki Declaration: timeless guide or irrelevant anachronism? *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 15, 96–98.
19. Lieberman J.A.: Ethical dilemmas in clinical research with human subjects: an investigator’s perspective, *Psychopharmacol.*, Bull., 1996, 32, 19–25.
20. Moncrieff J., S. Wesseley, R. Hardy: Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebo, *Brit. J. Psychiatry*, 1998, 172, 227–231.
21. Montgomery S.A.: ECNP Consensus Meeting, September 13, 1997, Vienna, The failure of placebo-controlled study, *Europ. Neuropsychopharmacology*, 1999, 9, 271–276.
22. Montgomery S.A.: ECNP Consensus Meeting, September 26, 1996, Amsterdam. Alternatives to placebo-controlled trials in psychiatry, *Europ. Neuropsychopharmacology*, 1999, 9, 265–269.
23. Panel Discussion: Placebo-controlled studies in schizophrenia: ethical and scientific perspectives, *Schizophrenia Res.*, 1999, 35, 227–236.
24. Prien R.F.: Methods and models for placebo use in pharmacotherapeutic trials. *Psychopharmacol.*, Bull., 1988, 24, 4–8.
25. Principles for the Protection of Persons with Mental Illness and for the Improvement of Mental Health Care, United Nations General Assembly, Resolution 119, 46th Session, December 17, 1991, w: *Law a. Psychiatry*, 1993, 16, 291–300.
26. Pużyński S.: Problemy etyczne i prawne stosowania leków psychotropowych w świetle postanowień międzynarodowych, w: M. Siwiak-Kobayashi i S. Leder (red.): *Psychiatria i Etyka*, Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków, 1995, str. 67–76.
27. Quitkin F.M.: Placebo, drug effects, and study design: a clinician’s guide, *Amer. J. Psychiatry*, 1999, 156, 829–836.
28. Rickels K.: Use of placebo in clinical trials, *Psychopharmacol.*, Bull., 1986, 22, 19–24.
29. Sajfan M.: *Prawo i Medycyna*, Oficyna Naukowa, Warszawa, 1998.
30. Spriet A., T. Dupin-Spriet: *Good Practice of Clinical Drugs Trial*, Karger, Basel, 1992.
31. Stassen H.H., J. Angst, A. Delini-Stula: Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of recent results, *Eur. Psychiatry*, 1997, 12, 166–176.
32. Stassen H.H., J. Angst, A. Delini-Stula: Onset of action under antidepressant treatment, *Eur. Psychiatry*, 1997, 12, 163–165.
33. Streiner D.L.: Placebo-controlled trials: when are they needed? *Schizophrenia Res.*, 1999, 35, 201–210.
34. Weijer Ch.: Placebo-controlled trials in schizophrenia *Res.*, 1999, 35, 211–218.
35. Woggon B.: Methodology of measuring the efficacy of antidepressants – European viewpoint, *Psychopharmacology*, 1992, 106, S90–S92.
36. Zipursky R.B., P. Darby: Placebo-controlled studies in schizophrenia-ethical and scientific perspectives: an overview of conference proceedings, *Schizophrenia Res.*, 1999, 35, 189–200.