

Małgorzata Rzewuńska

Stosowanie placebo w badaniach leków przeciwpsychotycznych

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Autorka omawia poglądy dotyczące stosowania placebo w badaniach leków przeciwpsychotycznych. Omawia sytuacje, w których do prowadzenia takich badań jest dopuszczalne działanie ukierunkowane na zmniejszenie ryzyka związanego ze stosowaniem placebo.

Summary

The author reviews current attitudes towards placebo controlled trials in studies on anti-psychotic drugs, and discusses situations in which such procedure is allowable. She also points out actions directed towards minimizing the risk of placebo use.

Stosowanie placebo w badaniach leków przeciwpsychotycznych było w ostatnich latach tematem licznych dyskusji. Psychiatrzy i etycy toczyli je w trzech płaszczyznach. Pierwsza, ideologiczna była próbą sił dwóch sprzecznych ze sobą przekonań. Zazwyczaj jedni badacze udowadniali, że „badania z kontrolą placebo są zawsze niezbędne”, zaś inni, najczęściej etycy, że „stosowanie w badaniach placebo nigdy nie jest dopuszczalne”.

Druga płaszczyzna – erudycyjna, to dyskusje zmierzające do kompromisu, nieprzynające słuszności żadnej z ideologii, ukierunkowane na określenie warunków medycznych, które uzasadniają prowadzenie badań bez lub z użyciem placebo.

Trzeci nurt dyskusji nie tyle próbuje oceniać badania pod kątem poprawności co włącza problemy nierozwiązane przez dotychczasową wiedzę, poszukuje odpowiedzi na pytanie jak należy zdefiniować optymalne leczenie chorych na schizofrenię, czy dostępne leki istotnie leczą chorobę a nie tylko objawy wytwórcze, czy stosowanie „standardowych” leków referencyjnych jest bardziej uzasadnione, niż placebo, w jakim kierunku winny zmierzać badania leków i jaką rolę w nich ma odgrywać decyzja chorego.

Konflikt poglądów

Do pierwszych wystąpień nawołujących do znacznego ograniczania placebo zalicza się artykuł Sisseli Bok w *Scientific American* z 1974 r. W ostatnich latach dyskusje pobudziły dwie publikacje (Streiner, 1999). Pierwsza dotyczyła

badania przeprowadzonego w 1994 r. w Uniwersytecie Kalifornijskim. Stosowano w nim w niezmienionej dawce flufenazynę w formie zastrzyków depot przez rok, a następnie ten sam lek i w tej samej dawce lub iniekcje z placebo (chorych rekrutowano losowo) przez 3 miesiące, a następnie zamieniano stosowane środki. Chorzy w stanie niezmienionym (bez poprawy) wypadali z badania, analiza danych o tej grupie miała posłużyć do określenia czynników warunkujących dobre funkcjonowanie bez farmakoterapii. W fazie badania bez leku jeden pacjent popełnił samobójstwo, u innego wystąpił ciężki nawrót psychozy. Komisja Oceny Ryzyka Badawczego nie miała do tego badania zastrzeżeń etycznych, ale z powodu błędu w procedurze uzyskiwania zgody rodzina jednego z chorych wniosła pozew przeciwko Uniwersytetowi. Drugie zdarzenie także miało miejsce w 1994 roku i wiązało się z publikacją Rothmana i Michelsa w *The England Journal of Medicine* pt. „Kontynuacja nieetycznego stosowania placebo”. Autorzy tego artykułu wyrazili pogląd, że zasady etyki nie pozwalają na stosowanie grupy kontrolnej z placebo zaś trudności metodologiczne w interpretacji wyników można przewyciężyć badając dostatecznie duże grupy leczonych. Po tym artykule przyszło wiele listów do redakcji pisma, w wyniku tej dyskusji przestano odtąd w Niemczech prowadzić badania przy użyciu placebo (Henn i in. 1997).

Kanadyjski Komitet Naukowych Badań Medycznych w 1998 roku (Kennedy in. 1999) w oparciu o Deklarację Helsińską uznał, że: „stosowanie w klinicznych badaniach kontroli z placebo jest zasadniczo niedozwolone jeśli dostępne są dla danej populacji pacjentów standardowe metody leczenia lub interwencji”. Dozwolone jest stosowanie placebo, jeśli:

- a) nie ma leczenia standardowego,
- b) leczenie standardowe nie przynosi lepszego efektu niż stosowanie placebo,
- c) istnieje wątpliwość co do skuteczności leczenia standardowego,
- d) nie ma dostępnej skutecznej metody (np. ze względu na koszt leku) leczenia,
- e) u chorych opornych na leczenie standardowe gdy nie określono zasad stosowania leków drugiego rzutu,
- f) w badaniu leków dołączanych do leku podstawowego zazwyczaj stosowanego,
- g) w łagodnych zaburzeniach, u chorych świadomie odrzucających przyjmowanie leków standardowych.

Ostatnio pojawiły się także wątpliwości jaki lek należy wybierać jako standardowy. I tak Kane (1997) uważa, że lek standardowy w badaniach chorych na schizofrenię to lek z wyboru. Leki z wyboru to te, których indeks terapeutyczny jest duży jak np. risperidon. Kane uważa, że dopiero gdy zostanie ustalone, że pacjent dobrze współpracuje w leczeniu a mimo to efekt leczenia jest niedostateczny można próbować stosować lek z innej grupy. Za lek standardowy u chorych w psychozach lekoopornych uważa kłozapinę. Dlatego sądzi on, że placebo można stosować w badaniach:

1. dołączania innego leku (np. risperidon + nowy lek, risperidon + placebo),
2. u chorych lekoopornych, niewrażliwych na kłozapinę (nowy lek i placebo dołączone do kłozapiny),

3. w badaniu zapobiegania nawrotom jeśli po pierwszym epizodzie utrzymuje się co najmniej dwuletnia pełna remisja lub pięcioletnia remisja po kolejnym epizodzie psychozy.

Agencje rejestrujące leki (np. FDA) uważają, że stosowanie badań z placebo jako kontrolą jest niezbędne. Tylko takie badania pozwalają bowiem odpowiedzieć na pytanie czy nowy lek jest lepszy niż żaden, ponadto badania te są tańsze, do oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa działania leku wystarczą wyniki badań mniej licznych grup.

Próby szukania kompromisu

Jak trudne jest godzenie wymogów etycznych i obowiązujących wymaganych do rejestracji leków zasad dowiodła konferencja poświęcona badaniom z użyciem placebo, która odbyła się 18.09.1997 r. w Toronto (21). Etycy i psychiatrzy byli zgodni co do tego, że zawsze należy przedkładać dobro chorego ponad interes nauki i społeczny (WMA 1992).

Uczestnicy konferencji w Toronto przedyskutowali kilka podstawowych tez dotyczących konieczności prowadzenia badań z użyciem placebo (Zipursky 1999).

Próbowano odpowiedzieć na pytania: czy ważne informacje o nowych lekach służących do leczenia schizofrenii można uzyskać tylko w badaniach kontrolowanych z placebo? A jeżeli tak, to jakie informacje, uzasadniałyby w badaniu placebo? Jacy chorzy na schizofrenię są zdolni do wyrażenia zgody na uczestniczenie w badaniu z placebo? Jak długi okres nieleczenia lub stosowania placebo jest dla chorych na schizofrenię bezpieczny? Założenia i wnioski były następujące:

1. Badania z placebo są niezbędne, gdy nie ma ustalonego, dostępnego leczenia zaburzeń.

Zastosowanie kontrolnej grupy z placebo pozwala na stwierdzenie, że wynik stosowania leku jest lepszy niż nieleczenie. Jeśli nie ma skutecznego leku kontrola z placebo jest niezbędna.

Większości pacjentów chorych na schizofrenię leczenie dostępnymi lekami przynosi poprawę, stąd potrzeba badań z placebo w próbach nowych leków jest wątpliwa. Badania powinny porównywać więc leki nowe do standardowych. Tylko u chorych, którzy nie są wrażliwi na żaden z dostępnych leków przeciwpsychotycznych nie ma zastrzeżeń do porównywania nowego leku z placebo.

W wypadku porównań działania nowego leku do standardowego w schizofrenii lekoopornej nowy lek może wypaść korzystniej, gdyż nie powoduje objawów niepożądanych (akatyzi, parkinsonizmu), które mogą przyczyniać się do oceny objawowej. Może więc być nieprawdziwe stwierdzenie, że nowy lek jest skuteczny jeśli wynik jego stosowania będzie lepszy niż po leku standardowym.

Jeśli więc dostępne jest efektywne leczenie, istotne pytanie dotyczy kwestii czy nowy lek przewyższa lek standardowy.

2. *Badania z placebo pozwalają na ocenę, czy nowy lek, który nie różnił się działaniem od standardowego, jest efektywny.*

W badaniach nowych leków wymagane jest porównanie z lekiem standardowym i z grupą chorych otrzymujących placebo. Czy jest to niezbędne?

Zwykle badanie z użyciem placebo dostarcza więcej informacji np. dotyczących skuteczności. Zwłaszcza, że nowe leki nie różnią się od starych pod względem wpływu na objawy wytwórcze. Czy jednakowy wynik badania oznacza, że nowe leki są równie skuteczne, czy też równie nieskuteczne? Brak różnicy działania leku nowego i referencyjnego wymaga uwzględnienia ekwiwalentności dawek tych leków. Stwierdzone różnice nie są miarodajne, jeśli nie ma wyników działania placebo.

Dotyczy to zwłaszcza badań w których większość chorych reaguje słabo na leki oraz otrzymuje leki uprzednio już stosowane. W badaniach porównujących nowy lek i placebo można określić skuteczność stosowanej dawki, ale nie można dowieść jej ekwiwalentności w stosunku do leku znanego.

Małe grupy chorych badanych w próbie z placebo można odnosić do wyników badań z udziałem bardzo wielu pacjentów w próbie z lekiem standardowym. Toteż duże, dobrze przeprowadzone badania mogą zastąpić potrzebę stosowania badań z placebo do ustalenia ekwiwalentów dawek (Weijer, 1999).

3. *Badanie z placebo pozwala na określenie czy nowy lek jest mniej skuteczny, lecz bezpieczniejszy od standardowego i czy jest skuteczniejszy niż nieleczenie.*

Może się zdarzyć, że zdecydowanie lepszy wynik leczenia wystąpi tylko u części chorych, może też być tak, że badany lek wydaje się działać mniej skutecznie od standardowego, ale wykazuje znacznie mniej działań niepożądanych. Jeśli nowy lek przynosi gorszy efekt niż lek standardowy ale wyraźnie lepszy niż nieleczenie, choć jest bezpieczniejszy od leku standardowego może zostać oceniony jako mało wartościowy jeśli się go nie porówna z placebo.

Niekiedy u chorych z objawami słabiej reagującymi na farmakoterapię nowy lek wywiera lepszy efekt w porównaniu z lekiem standardowym. Gdy np. nowy lek działa słabiej niż znane, ale nie powoduje późnych dyskinez, ważne może być wprowadzenie go do leczenia tych chorych, którzy nań reagują. Porównanie tylko z lekiem aktywnym bez użycia placebo może w tym przypadku uniemożliwić poznanie, że badany lek jest bardziej skuteczny niż lek referencyjny. Dlatego najpierw zazwyczaj porównuje się lek badany z lekiem standardowym.

Gdy nowy lek działa słabiej, ale u niektórych chorych jest skuteczny i powoduje redukcję objawów niepożądanych, w następnym badaniu porównuje się lek z placebo (Henn i Lader 1997). Korzyścią tak planowanego badania jest to, że chorzy nie są proszeni o udział w badaniu z placebo dopóki nie sprecyzuje się jasno oceny działania leku. Taka metoda jest droższa i bardziej czasochłonna niż zrazu włączenie chorych z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Zwolennicy ustalonych za standardowe (Angst i in. 1991) badań trójramiennych (porównywanie trzech grup chorych: przyjmujących lek badany, lek standardowy lub placebo) określanych także jako aktywne porównywanie

równoważności działania (Active Control Equivalence – ACE) podkreślają znaczne różnice liczebności grup w tak przeprowadzonym badaniu. Jeśli na przykład uzyskano poprawę u 20% otrzymujących placebo, u 45% leczonych lekiem standardowym i u 55% przyjmujących nowy lek, to w badaniu trójramiennym można ocenić wyniki aż w 13,5 razy mniejszej grupie leczonych, niż przy porównywaniu tylko z placebo i tylko z lekiem standardowym (u 58 pacjentów, a nie u 782 chorych, Streiner, 1999).

Ponadto w tego typu badaniach można je zaplanować tak, by uzależnić zakończenie jednego ramienia badania w zależności od odsetka chorych, u których wystąpiła poprawa (np. jeśli wystąpiła ona u 80% przyjmujących lek i u 25% przyjmujących placebo można zakończyć randomizację do grupy z placebo).

Takie rozwiązanie może mieć miejsce w badaniach, w których długo trwa rekrutacja chorych, a wyniki są analizowane na bieżąco. Innym rozwiązaniem jest ustalenie z góry limitu czasu dla pierwszego etapu badania. Po tym okresie, w następnym etapie badania, leczenie kontynuować mogą tym samym lekiem tylko ci chorzy, u których wystąpiła poprawa. Chorzy, u których nie uzyskano poprawy przechodziliby do innego ramienia badania (Roberts 1999).

4. Badania z placebo pozwalają na określenie skuteczności u chorych, którzy wypadli z badania zanim je zaczęto.

Często chorzy wypadają z leczenia zanim zostaną włączeni do badania (przed randomizacją). Może wynikać to ze złej odpowiedzi na poprzedni lek lub z odstawienia poprzedniego leczenia. Zdarzają się też poprawy po przerwaniu leczenia, ustępują objawy niepożądane co może wynikać z obniżenia stężenia poziom leku do terapeutycznego.

5. Placebo służy do odróżnienia wyniku działania leku i efektu interwencji pozalekowych.

Leczenie schizofrenii w czasie badania leków przeciwpsychotycznych obejmuje nie tylko stosowanie samego leku. Dużą rolę odgrywają interwencje psychoterapeutyczne i inne oddziaływania psychospołeczne. Wykazanie, że stan psychiczny u chorych otrzymujących leki (standardowy i badany) uległ znaczącej poprawie, gdy równocześnie nie bada się grupy kontrolnej przyjmującej placebo, to nie można określić, jaka część poprawy dotyczy działania samych leków. Jest to szczególnie istotne gdy badane są leki u chorych, u których stosowanie leków standardowych nie było skuteczne. W praktyce jest to najczęstsza grupa chorych, u których bada się nowe leki. Na podstawie przeprowadzonych wcześniej badań można przewidzieć działanie porównywanych leków. Natomiast często porównywane grupy chorych różnią się znacznie pod względem sytuacji środowiskowej. Wykazanie, że poprawa nastąpiła niezależnie od rodzaju grupy badanej jest znacznie trudniejsze niż ocena skuteczności obu badanych leków. Równoczesne stosowanie grupy kontrolnej z placebo może ułatwić odpowiedź na pytanie czy oba leki są skuteczne w całej badanej grupie pacjentów. Ocena różnic pomiędzy badanymi grupami, bez użycia placebo w grupach kontrolnych, nie jest możliwa.

6. *Badanie z placebo pozwala określić czy objawy niepożądane występujące podczas stosowania nowego leku są bardziej nasilone, niż u chorych nieleczonych.*

Leki przeciwpsychotyczne wpływają na różne dziedziny funkcjonowania chorych na schizofrenię. W badaniu poza działaniem leku na objawy pozytywne, negatywne i dezorganizację istotna jest ocena wpływu terapii na jakość życia, funkcje poznawcze i wgląd w chorobę. Nie jest możliwe badanie tego wpływu bez równoczesnego stosowania placebo. Jeśli lek referencyjny wpływa na te dziedziny słabiej niż placebo, a badany porównywalnie z placebo, to nieprawidłowy jest wniosek, że nowy lek usuwa objawy, wówczas, jeśli występują one np. w związku z odstawieniem uprzednio stosowanego leku. Stało się to przyczyną ustaleń wymagających rutynowego włączania do badań nowych leków grupy chorych otrzymujących placebo.

Jeśli na podstawie porównania działania nowego leku z lekiem referencyjnym wydaje się, że różnice są klinicznie istotne, to w kolejnym badaniu, można włączyć grupę kontrolną otrzymujących placebo. W przypadku większości nowych leków wiele badań z użyciem kontrolnej grupy otrzymującej placebo zostało przeprowadzonych nie tylko ze względu na przepisy służące do rejestracji leku, ale także wykazania ich działań w stosunku do szczególnych objawów choroby.

7. *Stosowanie placebo u chorych nie reagujących na leki*

Zaproszenie chorego do udziału w badaniu klinicznym jest procesem złożonym. Po pierwsze leczący muszą być przeświadczeni o tym, że opcja stosowania u chorego leku badanego jest dla pacjenta właściwa. Jeśli pacjent jest obecnie w stanie zaostrzenia choroby, ale w przeszłości uzyskiwano dobry wynik stosując znane leki, trudno pytać go, czy zgadza się na badanie z kilkutygodniowym stosowaniem placebo. Chory i jego bliscy mogą obawiać się nawrotu psychozy podczas stosowania placebo. Zaproponowanie udziału w badaniu przy użyciu dwóch aktywnych leków w trzeciej fazie badania (gdy wiadomo, że nowy lek działa skutecznie) jest mniej problematyczne.

W przypadku prób z placebo rekrutuje się najczęściej chorych lekoopornych. Świadczy o tym na przykład przeprowadzone przez Mardera i Meibacha (1994) wieloośrodkowe amerykańskie badanie risperidonu. W badaniu tym bardzo duży odsetek chorych, u których nie uzyskano poprawy (70% leczonych haloperidolem i 49% leczonych risperidonem) może wynikać jedynie z objęcia badaniem w większości chorych lekoopornych. Ta populacja chorych nie jest reprezentatywna dla wszystkich chorych na schizofrenię przyjmujących leki. Sytuacja ta stanowi główny argument przeciwko włączaniu placebo w badaniach nowych leków przeciwpsychotycznych.

8. *Problem znacznego odsetka chorych wypadających z badania*

Odsetek drop-out w grupie placebo jest znaczny, w badaniu pozostają tylko ci chorzy u których efekt placebo jest duży (Rickels i in. 1966). Odsetek chorych na schizofrenię reagujących na placebo wynosi 3–26% (Kane, Borenstein 1995).

Na przykład w wielośrodkowym badaniu amerykańskim 62% chorych biorących placebo wypadło wcześniej z badania, w porównaniu do 17% przyjmujących 6 mg risperidonu (Marder i Meibach 1994). Duży odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania może utrudnić wykazanie, że nowy lek działa skutecznie. Problem ten często rozwiązywany jest poprzez włączanie do analiz statystycznych ostatnich obserwacji odnotowywanych u badanych. Rezultat końcowy jest uzyskiwany z porównania danych u chorych którzy brali placebo i wcześniej zakończyli badanie z wynikami u chorych dłużej przyjmujących aktywny lek (Volavka 1998). Zawsze należy pamiętać, że wnioski z badania z placebo wymagają dokładnego uwzględnienia kwestii doboru chorych.

9. Problem świadomej zgody chorego na badanie z placebo

Nawet, gdy użycie placebo uzna się za niezbędne do ustalenia skuteczności nowego leku przeciwpsychotycznego, pozostaje kwestia, czy chory psychotyczny jest zdolny do wyrażenia świadomej zgody na udział w tym badaniu. Jest to ważny aspekt zagadnienia badań kontrolowanych z placebo w tej populacji chorych. Składowymi świadomej zgody chorych są:

1. przedstawienie informacji
2. dobrowolność
3. kompetencja

Dobrowolność to swoboda decyzji pacjenta o udziale w badaniu. Wchodzi tu w grę relacja pomiędzy lekarzem a pacjentem przez niego leczonym. Dodatkowy problem pojawia się gdy pacjent otrzymuje finansową rekompensatę za udział w badaniu. Często dyskutowany jest problem kompetencji u chorych na schizofrenię. Zdolność do wyrażania świadomej zgody obejmuje: zdolność do wykonywania wyboru, zrozumienia problemu, rozważenia i oceny sytuacji.

Zdolność do wyboru wyraża się użyciem zaprzeczenia lub potwierdzenia. Jest to trudne u chorych ambiwalentnych. Czy zdolność do zrozumienia ryzyka i korzyści badania jest w schizofrenii zachowana? Jest to problem często poruszany w dyskusjach etycznych nad stosowaniem placebo u chorych na schizofrenię. Schizofrenia jest schorzeniem, które w okresie zaostrzenia zaburza zdolność do interpretacji rzeczywistości. Pojawiają się wątpliwości czy chory sterowany przez omamy lub posiadający nadprzyrodzone moce realnie ocenia ryzyko i korzyść badania.

Uznanie, że chorzy na schizofrenię jako grupa, w całości, są niezdolni do wyrażenia zgody na badanie, byłoby dyskryminacją i stygmatyzacją tych chorych (Carpenter 1997). Zdolność do rozumienia ryzyka i korzyści z leczenia zależy od wielu czynników łącznie z okresem choroby i nasileniem objawów. Chociaż chorzy na schizofrenię różnią się od innych chorych względem i oceną swojej sytuacji, wielu z nich może ocenić ryzyko i korzyści uczestnictwa w badaniu. Wpływa na to zdolność do funkcji poznawczych, stopień poznania protokołu i charakter proponowanego badania. Zdolność do wyrażenia zgody w badaniu zależy w dużym stopniu od ryzyka i korzyści badania. Różne badania z udziałem chorych na schizofrenię zawierają odmienny stopień ryzyka. Np.

niektóre z nich są bezpieczne, zawierają ocenę chorego i badania krwi. W tych próbach większość pacjentów może uczestniczyć, mogą oni z reguły wyrazić na udział w tych badaniach świadomą zgodę. Także badanie dwóch aktywnych standardowych leków zazwyczaj nie wiąże się z większym ryzykiem.

Jednak jeśli badanie wymaga odstawienia leków, zmiany leków lub ma przebiegać z zastosowaniem placebo, to wiąże się z tym większe ryzyko. Włączani w to badanie pacjenci muszą posiadać zdolność do oceny trudniejszej sytuacji. Stąd w badaniach z użyciem placebo mogą uczestniczyć tylko chorzy, którzy zdolni są do wyrażenia świadomej zgody. Często pojawia się wątpliwość, podobnie jak ma to miejsce u chorych z chorobą Alzheimera, co do rzeczywistej zdolności oceny sytuacji przez tych chorych.

Badania wskazują na to, że ok. 75% chorych na schizofrenię w podobnym stopniu, jak inni chorzy pojmują informację i są w stanie wyrazić świadomą zgodę (Grisso i in. 1995.). Są szczególne okoliczności, w których chory na schizofrenię nie jest zdolny do świadomego udziału w badaniach. Nie należy zmierzać do uzyskania zgody, gdy chory nie jest zdolny do odbierania informacji lub panowania nad wolą.

Minimalny wymóg dotyczy zdolności do zrozumienia na czym polega udział w badaniu, ocenienia zagrożenia i korzyści i pojęcia zagadnień związanych z wypadnięciem z próby. Podpis potwierdzający zgodę musi być poprzedzony wyczerpującą dyskusją o tym, co oznacza udział w badaniu. Dyskutując problem zgody chorego na udział w badaniu należy podkreślić, że świadoma zgoda powinna być także podstawą do udziału w leczeniu klinicznym, kiedy to chory wybiera sposób leczenia (z wyjątkiem sytuacji nagłych).

Zdaniem Carpentera i Conley (1999), jeśli chory dziś uczestniczy w badaniu nowego leku może sam odnieść podwójną korzyść gdy np. nowy lek budzi nadzieję na skuteczność u ciężko chorych, w schizofreniach lekoopornych. Nie tylko w okresie badania, ale i w dalszym życiu chory może przyjmować skuteczny, nowy lek, czemu więc odbierać mu prawo do tego? Należy jednak zawsze pierwsze badanie przeprowadzić u chorych, którzy są najmniej ciężko chorzy. Dopiero później można lek badać u chorych lekoopornych.

U pacjentów, którzy nie zyskują w leczeniu lekiem standardowym nie ma zastrzeżeń etycznych co do prowadzenia badania kontrolowanego z placebo. Gdy nowy, jeszcze nie wprowadzony do lecznictwa lek budzi nadzieję na spowodowanie poprawy można uznać, że nie jest etycznie błędnym prowadzenie badania tego leku u ciężko chorych, którzy nie są w stanie udzielić świadomej zgody (Zipursky 1999). W tej sytuacji niezbędne jest jednak ścisłe przestrzeganie reguł uzyskania zgody od osób do tego upoważnionych. Wielu chorych na schizofrenię nie jest zdolnych do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniach pomimo oddziaływań edukacyjnych. W przypadku prowadzenia badań z udziałem tych chorych należy podawać zawsze odsetek pacjentów niezdolnych do wyrażenia zgody. Jeśli niewielu pacjentów wykluczono z badania z powodu niezdolności do uczestnictwa w nim, należy ponownie zrewidować wymogi rekrutacji.

Kolejnym problemem budzącym wątpliwości etyczne jest *stosowanie placebo w badaniach prowadzonych w celu oceny przeciwdziałania nawrotom, w badaniach długoterminowych*.

Zgoda pacjenta na uczestniczenie w badaniu z użyciem placebo nie jest równoznaczna z akceptacją braku leczenia. Przerwanie leczenia jest także nierównoznaczne z brakiem leczenia (Baldessarini i Viguera 1998). Baldessarini i Viguera (1995) analizowali przerwanie leczenia u tysiąca chorych na schizofrenię przed włączeniem do badania. Wykazano dramatyczny wzrost liczby nawrotów, które pojawiły się u połowy chorych w ciągu trzech miesięcy. Ryzyko nawrotu u chorych u których odstawiono lek jest większe, niż u tych, u których stosowane jest placebo, ale długotrwałe badanie z użyciem placebo wiąże się z ryzykiem pogorszenia stanu psychicznego. Dotyczy to także stosowania leków o niepoznanej skuteczności (np. nowych badanych leków) lub w nieskutecznych dawkach.

Niektórzy autorzy sugerowali, że alternatywą dla stosowania placebo w badaniach długotrwałych jest podawanie małej dawki leków. Jednak z takim rozwiązaniem wiążą się dwa istotne problemy. Aby utrzymać warunki badania naukowego mała dawka musi być niższa od standardowej. Wówczas powstaje ten sam etyczny dylemat co podczas stosowania grupy kontrolnej z placebo. Jeśli mała dawka miała być kontrolowaną formą nieleczenia, to nie zapewni bezpieczeństwa choremu, a zastrzeżenia etyczne będą takie same jak w przypadku stosowania placebo. Inni autorzy obawiają się, że niekiedy stosowanie małych dawek może działać terapeutycznie, co nasuwa wątpliwości co do poprawności metodologii projektów badawczych i wymaga zwiększenia liczby badanych dla zapewnienia warunków prawidłowej oceny poziomu istotności różnic (Carpenter i in. 1998).

Wiadomo, że długi okres nieleczenia w początkowym stadium choroby wiąże się z gorszym przebiegiem schizofrenii (Wyatt 1991, Rzewuska 1994). Nie mamy danych, przez ile lat chorzy na schizofrenię nie stosują leków. Nie mamy też danych jak długi okres przerwy w leczeniu jest bezpieczny. Stosowanie placebo wiąże się z zwiększonym ryzykiem wystąpienia agresji, samobójstw, zachowań destrukcyjnych. Choć teoretycznie istnieje to ryzyko, brak jest danych na to, w dotychczas zebranych materiałach dotyczących wielu tysięcy chorych na schizofrenię, aby zachowania te częściej występowały u pacjentów przyjmujących placebo przez krótki okres. W badaniach wymagających długotrwałego stosowania placebo wydaje się, że ryzyko to jest większe. Wyatt (1991) wykazując, że dłuższy okres nieleczenia na początku choroby i dłuższy czas utrzymywania się psychozy w pierwszym epizodzie wiąże się z gorszym zejściem schizofrenii, sugerował istnienie neurotoksyczności psychozy. Badania na zwierzętach sugerują, że stosowanie neuroleptyków powoduje spadek pogotowia do reakcji patologicznych w specyficznych regionach mózgu (mensecefalon, substancja nigra, prądkowie – Gariano i wsp. (1990), Benes i in. (1983), Meshul i Casey (1989), Roberts i wsp. (1995).

May i wsp. (1981) badali w próbach kontrolowanych chorych poddawanych przez pół roku różnym metodom leczenia. Ci chorzy, którzy nie otrzymywali leków byli po pięciu latach przebiegu choroby w gorszym stanie psychicznym.

Dane o leczeniu przerywanym lub lekami stosowanymi w bardzo małych dawkach wykazały częstsze nawroty (np. 56% chorych w stosunku do 14% leczonych w badaniu Kreismana i wsp. – 1988) chociaż w ocenie bliskich ci chorzy uznani byli w niektórych aspektach psychospołecznych za lepiej funkcjonujących od leczonych.

Badanie Cursona i wsp. (1986) w którym chorzy przez rok brali lek lub placebo nie wykazało zaś różnic w nasileniu psychopatologii po siedmiu latach, ale liczba nawrotów u chorych nieleczonych lekiem była znacząco różna (8 i 67% pacjentów).

Badanie porównujące 7-letni przebieg schizofrenii u chorych, którzy brali leki w okresie remisji i u tych którzy leki odstawiali wykazało (Rzewuska 1999) istotne różnice. U chorych, którzy nie brali leków stwierdziłam częstsze i bardziej nasilone objawy ubytkowe i dłuższe utrzymywanie się objawów w nawrotach. Chorzy biorący leki byli nawet częściej hospitalizowani, ale w całym okresie obserwacji krócej przebywali w szpitalu. Świadczyć to może o tym, że przyjmowanie leków w remisji zapobiega postępowi choroby.

Dane te przemawiają za tym, że w długotrwałych badaniach nad działaniem leków zapobiegającym nawrotom w schizofrenii nie należy stosować placebo (Wyatt 1999).

Warunki i okres badania chorych nieleczonych

Badania chorych nieleczonych są najczęściej prowadzone w nielicznych grupach pacjentów, i są ukierunkowane na zagadnienia dotyczące etiologii i patofizjologii schizofrenii. Stosowanie leków u tych chorych mogłoby przekreślić szanse na uzyskanie rzetelnych informacji. Dotyczy to na przykład skanowania w PET, dzięki któremu potwierdzono związek działania przeciwpsychotycznego leków z antagonizmem dopaminergicznym. Z badań patofizjologicznych pacjent nie odnosi bezpośrednio korzyści, zyskiem pośrednim jest lepsza opieka, którą zapewnia się chorym nieleczonym (Carpenter 1997). Zyskiem jest także lepsze poznanie działania nowych leków.

Inne badania wymagające odstawienia leków dotyczą szczególnych sytuacji klinicznych. Za przykład może służyć projekt zmierzający do oceny, czy wczesne wykrycie utajonych dyskinez zmniejsza ryzyko powstania zaburzeń. Wczesne wykrywanie tendencji do dyskinez obejmuje obserwację po odstawieniu leków oraz wywoływanie dyskinez podaniem agonisty dopaminy. Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że wystąpienie objawów po odstawieniu leku we wczesnym okresie leczenia pozwala na wyłonienie grupy chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia późnych zaburzeń. Dalsze badania zmierzają do scharakteryzowania chorych, którzy są kandydatami do długotrwałej farmakoterapii od tych, którzy wymagają redukcji dawki leku. Takie badania wymagają przerwania leczenia, co budzi wątpliwości etyczne.

Gilbert i wsp. (1995) dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego odstawienia leków i konkludują, że przerwanie leczenia zwykle jest bezpieczne

jeśli w razie wystąpienia pogorszenia przed upływem trzech tygodni wznowi się ponownie leczenie.

Przerwanie leczenia można zaakceptować zdaniem wielu autorów (Carpenter 1997, Baldessarini i Viguera 1998, Wyatt 1999, Jeste i in. 1999) w następujących okolicznościach:

- a) u chorych w ustabilizowanym stanie psychicznym
- b) u chorych z dystoniami, złośliwym zespołem neuroleptycznym, z zatruciem wodnym, poważnym zakłóceniem pracy serca
- c) u chorych w podeszłym wieku po uzyskaniu poprawy
- d) po pierwszym epizodzie choroby
- e) u chorych w ciąży
- f) podczas stosowania nowych leków, gdy odstawienie leku jest niezbędne ze względu na bezpieczeństwo chorych oraz/lub obserwację reakcji na lek.

Zawsze należy bardzo wnikliwie i starannie rozważyć udział każdego chorego, który miałby być włączony do badania. Odstawienie leku wiąże się przede wszystkim z ryzykiem wydłużenia zaostrzenia psychozy. Jeśli pacjent nie zostanie objęty troskliwym nadzorem lub gdy wystąpi ciężkie zaostrzenie jego stanu i nie będzie odpowiednio leczone, istnieje zagrożenie, że chory utraci wgląd, może stać się agresywny w stosunku do siebie lub innych, może narosnąć konflikt jego z rodziną, może utracić pracę lub dom itd. Te wszystkie czynniki należy zawsze brać w rachubę i dążyć do zminimalizowania istniejącego zagrożenia (Roberts i Roberts 1999).

Podsumowanie

W myśl deklaracji Helsińskiej (31) stosowanie w badaniach medycznych nie tylko placebo ale także niezbyt dobrze poznanych nowych leków jest niedozwolone. Definiuje ona bowiem, że w badaniach medycznych każdemu choremu włącznie z badanymi grupy kontrolnej należy zapewnić dobrze poznane i najlepsze metody diagnostyczne i terapeutyczne. Nowe leki nie są najlepiej poznaną metodą terapii, gdyż ich potencjał leczniczy można ocenić dopiero po przeprowadzeniu badań kontrolowanych (Lasagna 1995). Zgodnie z tą definicją sytuacje w których *dopuszczalne jest stosowanie w schizofrenii placebo i nowych leków obejmują wyłącznie tych chorych, u których nie uzyskano poprawy stanu zdrowia pomimo różnych metod leczenia lekami standardowymi lub gdy tych ostatnich chorzy nie tolerują. Dopuszczalne jest także stosowanie placebo jako leku dodatkowego w grupach otrzymujących aktywne leki.* Jednak wiele leków zostało ocenionych w porównaniu z placebo (risperidon 1994, olanzapina 1996, kwetiapina 1997, sertindol 1997). Włączanie do badania placebo nie powinno stwarzać wątpliwości etycznych u chorych przewlekłe, u których stosowane leki standardowe nie przyniosły poprawy. Jednak czy oznacza to, że dozwolone jest stosowanie placebo gdy istnieją możliwości leczenia? Zależy to od ciężkości choroby, zagrożenia życia w przypadku nieleczenia, w wielu chorobach (np.

nowotwory, zawał mięśnia sercowego) stosowanie placebo jest niedopuszczalne. W schizofrenii często chorzy cierpią, nieraz jest to skrajnie nasilone cierpienie. Czy można pozbawiać ich leczenia, podczas gdy dysponujemy lekami? Kryteria braku efektywności leczenia są wątpliwe, często leki powodują pewną, choć niepełną poprawę. Trudno jest odpowiedzieć na pytanie, gdzie przebiega linia pomiędzy brakiem wrażliwości na lek, a efektem działania leku, która upoważniałaby do zaniechania stosowania leku i podawania choremu placebo. Niektórzy chorzy rezygnują z leku, czasem nie przyjmują ich przez długi czas, pomimo stałej obecności nasilonych objawów wytwórczych. U tych chorych zgoda na uczestniczenie w badaniu z placebo nie zawsze ocenia prawidłową ocenę sytuacji. Zawsze badacz musi dążyć do zminimalizowania ryzyka i szkód u osób włączanych w badanie z użyciem placebo. Jest to możliwe jedynie w dobrze funkcjonujących placówkach naukowych, w których pracują doświadczeni klinicyści i badacze. Przed rekrutacją chorych do badań należy uwzględnić zawsze dane z anamnezy dotyczące nie tylko reakcji na farmakoterapię ale także zachowań zagrażających, możliwości subiektywnej oceny objawów zwiastujących pogorszenie. Wymaga to nie tylko odpowiedniego doboru pacjentów, ale także troskliwego i wnikliwego nadzoru i szybkiej reakcji w razie zagrożenia. Jeszcze większe ryzyko istnieje u chorych ambulatoryjnych, którzy mają uczestniczyć w badaniu z użyciem placebo. *Chory musi nie tylko rozumieć istotę badania, ale i hipotetyczne ryzyko związane z możliwością przyjmowania placebo.* Dodatkowe obciążenie wiąże się z badaniami w których chorym proponuje się wynagrodzenie za udział w badaniu.

Badanie z użyciem placebo powinny być realizowane w małej grupie chorych, przy czym liczba osób otrzymujących placebo powinna być mniejsza niż chorych otrzymujących lek. Badania kontrolowane z placebo nie powinny trwać dłużej niż 6 tygodni (zwykle 2–6 tygodni), a nie jak to niekiedy bywa 4–10 tygodni.

Badania z placebo nie są niezbędne do ustalenia siły działania leku. Badania służące ustaleniu przewagi działania nowego leku w porównaniu do leku referencyjnego nie mogą rutynowo obejmować także chorych otrzymujących placebo. Do badań z placebo wolno włączać chorych którzy nie tolerują leków (występują u nich nasilone objawy niepożądane) lub nie reagują na leki (chorzy lekooporni).

Badania z placebo wymagają najwyższych kwalifikacji opieki i rzeczywiście świadomej zgody pacjentów. Włączać do nich można chorych którzy są kompetentni. Konieczne jest prowadzenie zewnętrznego monitorowania zapewniającego porównania wyników prowadzonego badania z lekami potencjalnie groźnymi i oceniającego bezpieczeństwo w badaniach wieloosrodkowych. Grupa monitorująca musi znać ryzyko reakcji, może złamać kody i wykluczyć chorego z badania.

Badanie nie może się wiązać z żadnymi warunkami leczenia. Nie należy płacić lekarzom za rekrutację pacjentów, ani za ukończenie badania w całości. Stawia to bowiem lekarza w nieetycznej sytuacji. Zawsze lekarz powinien wycofać chorego z powodu braku efektu lub objawów niepożądanych. Utrzymanie chorego

w badaniu nie może łączyć się z żadną korzyścią dla lekarza. Badania z placebo muszą trwać krócej niż 6 tygodni do chwili uzyskania poprawy.

Nie należy włączać do badania z grupą kontrolną placebo pacjentów u których występuje dobra reakcja na leki ani odstawiać u tych pacjentów leku. Stąd też badania z placebo można prowadzić albo u chorych dotychczas nieleczonych, albo u tych, u których nie uzyskano poprawy.

Z drugiej strony istnieje potrzeba wdrażania leków przeciwpsychotycznych lepszych pod względem satysfakcji z leczenia. Dotyczy to nowych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Ich właściwości otwierają nową perspektywę w farmakoterapii schizofrenii, ponieważ powodują mniej uciążliwych subiektywnie objawów niepożądanych, upośledzających sprawność pacjentów, a niekiedy powodujących trwałe inwalidztwo. Toteż na zakończenie chciałabym zacytować zdanie Carpentera i Schoolera (1997), z którym w pełni się zgadzam: „Jest niezbędne, aby chorzy, ich bliscy, badacze, instytucje i społeczeństwo poznali właściwości tych potencjalnie bardziej skutecznych i bezpiecznych leków oraz ustalili zgodne stanowisko co do etycznych problemów związanych z badaniem tych leków”.

Wnioski

1. W zgodzie z przestrzeganiem praw pacjenta można w badaniach stosować grupę kontrolną z placebo, dla porównania działania nowych leków, gdy nie dysponujemy skutecznym i bezpiecznym lekiem.
W przypadku chorych na schizofrenię sytuacja ta ma miejsce:
 - u chorych z objawami nie reagującymi na leki (lekoopornymi)
 - u chorych bez objawów wytwórczych z nasilonymi objawami ubytkowymi
 - w ustabilizowanym stanie psychicznym
 - u chorych kategorycznie odmawiających przyjmowania znanych leków
 - u chorych otrzymujących porównywane aktywne leki przeciwpsychotyczne (jako lek dodany).
2. Każde badanie nowego leku z użyciem placebo powinno być poprzedzone porównaniem z lekiem standardowym, które wykazało albo co najmniej równą skuteczność, albo że nowy lek okazał się bezpieczniejszy i skuteczny w grupie chorych źle tolerujących leki standardowe lub że działa na objawy nie reagujące na znane leki.
3. Badania trójramienne służące porównywaniu nowego leku z lekiem standardowym i z placebo powinny być tak zaplanowane, aby ograniczyć włączanie chorych do grupy, w której u znikomej części chorych dochodzi do poprawy stanu psychicznego.
4. Stosowanie placebo należy ograniczyć w czasie, w każdym razie okres ten nie powinien przekraczać 6 tygodni.
5. Do badań z użyciem kontrolnej grupy z placebo wolno rekrutować chorych zdolnych do wyrażenia świadomej zgody, rozumiejących zagrożenie związane z niestosowaniem leczenia farmakologicznego.

6. Nie należy stosować placebo w badaniach długoterminowych, ukierunkowanych na ocenę przeciwdziałania nawrotom.
7. Badanie u chorych uczestniczących w próbie z użyciem placebo mogą prowadzić tylko kompetentni badacze pod warunkiem zapewnienia troskliwego nadzoru i zagwarantowania monitorowania.

Piśmiennictwo

1. Angst J., Bech P., Bobon D., Engel R., Hippius H., Janzen G.J., Lecrubier Y., Lingjaerde O., Moller H.J., Montgomery St., Paes de Sousa M., Rossi A., Saletu B., Sedvall G., Stefanis C., Stoll K.D., Woggon B.: Report on the Third Consensus Conference on the Methodology of Clinical Trials with Antipsychotic Drugs. *Pharmacopsychiat*, 1991, 24, 149–152.
2. Baldessarini R.J., Viguera A.C.: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995, 52, 189–192.
3. Baldessarini R.J., Viguera A.C.: Medication removal and research in psychotic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1998, 55, 281–282.
4. Benes F.M., Paskevich P.A., Domesick V.B.: Haloperidol-induced plasticity of axon terminals in rat substantia nigra. *Science*, 1983, 221, 969–971.
5. Carpenter W.T., Conley R.R.: Sense and nonsense: an essay on schizophrenia research ethics. *Schiz. Research*, 1999, 35, 219–225.
6. Carpenter W.T., Schooler N.R., Kane J.M.: The rationale and ethics of medication-free research in schizophrenia. *Arch. gen. Psychiatry*, 1997, 54, 401–407.
7. Curson D.A., Hirsch S.R., Platt S.D., Bamber R.W., Barnes T.R.E.: Does short term placebo treatment of chronic schizophrenia produce long term harm? *Br. Med. J.*, 1986, 293, 726–728.
8. Gariano R.F., Young S.J., Jeste D.V., Segal D.S., Groves P.M.: Effects of long-term administration of haloperidol on electrophysiologic properties of rat mesencephalic neurons. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1990, 255, 108–113.
9. Gilbert P.I., Harris M.J., McAdams L.A., Jeste D.V.: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients: review of the literature. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995, 52, 173–188.
10. Grisso T., Appelbaum P.S.: The Mac Arthur Treatment Competence Study III: abilities of patients to consent to psychiatric and medical treatments. *Law Hum Behav.* 1995, 19, 149–174.
11. Henn F.A., Lader M.: Medication-free research with schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997, 54, 412–413.
12. Jeste D.V., Palmer B.W., Harris M.J.: Neuroleptic discontinuation in clinical and research settings: scientific issues and ethical dilemmas. *Biol. Psychiatry*, 1999, 46, 1050–1059.
13. Kane J.M., Borenstein M.: The use of placebo controls in psychiatric research. Presented at the First National Conference on Ethics in Neurobiologic Research With Human Subjects, January 7, 1995, Baltimore.
14. Kane J.M., Borenstein M.: The use of placebo controls in psychiatric research. w: *Ethics in Neuro-Biological Research With Human Subjects*. Shamou A.E. (red.) Amsterdam. Gordon and Breach, 1997, 207–214.
15. Kennedy S.H., Bagby R.M., Mc Cann S.M., Dickens S., Rashin J.: Placebo controlled trials in depression: bridging ethics and science. *Eur. Neuropsychopharmacol*, 1999, 9, (suppl. 5) 137.
16. Kreisman D., Blumenthal R., Borenstein M., Woerner M., Kane J.M., Rifkin A., Reardon G.: Family attitudes and patient social adjustment in a longitudinal study of outpatient schizophrenics receiving low-dose neuroleptics: the family's view. *Psychiatry*, 1988, 51, 3–13.
17. Lasagna L.: The Helsinki Declaration: Timeless guide or irrelevant anachronism. *J. Clin. Psychopharmacol*, 1995, 15, 96–98.

18. Marder S.R., Meibach R.C.: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 825–835.
19. May P.R.A., Tuma A.H., Dixon W.J.: Schizophrenia: a follow-up study of results of five forms of treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1981, 38, 776–784.
20. Meshul C.K., Casey D.E.: Regional, reversible ultrastructural changes in rat brain with chronic neuroleptic treatment. *Brain Res.* 1989, 489, 338–346.
21. Panel Discussion: Placebo-controlled studies in schizophrenia: ethical and scientific perspectives. *Schiz. Research*, 1999, 35, 227–236.
22. Rickels K., Lipman R., Raab E.: Previous medication, duration of illness and placebo response. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1966, 142, 548–556.
23. Roberts R.C., Gaither L.A., Gao X.M., Kashyap S.M., Tamminga C.A.: Ultrastructural correlates of haloperidol-induced oral dyskinesias in rat striatum. *Synapse*, 1995, 20, 234–243.
24. Roberts L.W., Roberts B.: Psychiatric research ethics: an overview of evolving guidelines and current ethical dilemmas in the study of mental illness. *Biol. Psychiatry*, 1999, 46, 1025–1038.
25. Roberts L.W.: Ethical dimensions of psychiatric research: a constructive, criterion-based approach to protocol preparation. The research protocol ethics assesment tool (RePEAT) *Biol. Psychiatry*, 1999, 46, 1106–1119.
26. Rothman K.J., Michels K.B.: Sounding board. The continuing unethical use of placebo controls. *NEJ.M.* 1994, 331, 394–398.
27. Rzewuska M., Sobucka K.: Metody klinicznej oceny leków psychotropowych. *Leki neuroleptyczne. Leki Psychotropowe*, 1992, 4, 22–27, IPN, Warszawa.
28. Rzewuska M.: Duration of untreated psychosis during first year of illness as a predictor of prognosis in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol*, 1994, 4, 393–395.
29. Rzewuska M. Stosowanie farmakologicznego leczenia podtrzymującego – korelacje z obrazem i przebiegiem schizofrenii. *Farm. Psych. Neurol.* – w druku.
30. Streiner D.L., Placebo-controlled trials: when are they needed? *Schiz. Res.*, 1999, 35, 201–210.
31. Volavka J., Kline N.S.: Are medication-free period necessary for phase 3 trials of new antipsychotic drugs? *Arch. Gen. Psychiatry* 1998, 55, 281–281.
32. World Medical Association, 1992. Declaration of Helsinki IV, 41st World Medical Assembly, Hong Kong September 1989. In: Annas G.J., Grodin M.A. (red.) *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation*. Oxford University Press, New York, 339–342.
33. Weijer C.: Placebo-controlled trials in schizophrenia: are they ethical? Are they necessary? *Schiz. Research*, 1999, 35, 211–218.
34. Wyatt R.J.: Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schiz. Bull.*, 1991, 17, 325–351.
35. Wyatt R.J., Henter I.D., Bartko J.J.: The long-term effects of placebo in patients with chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 1999, 46, 1092–1105.
36. Zipursky R.B., Darby P.: Placebo-controlled studies in schizophrenia – ethical and scientific perspectives: an overview of conference proceedings. *Schiz. Res.*, 1999, 35, 189–200.