

Małgorzata Rzewuska

Placebo w badaniach leków stosowanych w zaburzeniach lękowych

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Autorka omawia dane z piśmiennictwa poświęconego ryzyku i korzyściom związanym ze stosowaniem placebo w badaniach klinicznych pod kątem badań leków przeznaczonych do leczenia zaburzeń lękowych.

Summary

The author reviews the literature data on the risks and benefits of using placebo in clinical trials of anti-anxiety drugs.

Pierwsze skuteczne w chorobach psychicznych leki wprowadzono po 1950 r. W kolejnych latach badano tysiące leków, ale wprowadzono o ustalonej skuteczności tylko około 100 (De Masi, 1995). Dotychczas wielu badaczy uważa, że nie dowiedziono dostatecznie skuteczności niektórych leków wprowadzonych do lecznictwa psychiatrycznego. Brak jest także danych, co do skuteczności długoterminowej farmakoterapii w zapobieganiu nawrotom chorób. Co więcej pojawiają się ostatnio doniesienia, że wieloletnie stosowana fluoksetyna traci działanie przeciwdepresyjne, oraz że może powodować trwałe stłumienie reakcji emocjonalnych. Nieprzewidywalny przebieg chorób psychicznych i niejasność kryteriów diagnostycznych nie pozwalające na trafne rozpoznawanie jednostek chorobowych utrudniają ustalenie skuteczności leków. Fakt, że dobry efekt po placebo jest notowany u 25–60% pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wskazuje na niejednorodność zarówno procesów patofizjologicznych jak i na różnorodność typów przebiegu chorób (Dominquez i in. 1981, Richels i in. 1981, Quitkin 1999).

Przed wprowadzeniem leku do lecznictwa muszą być zebrane dane o jego bezpieczeństwie i skuteczności.

Badania otwarte leków prowadzone w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych, porównujące działanie leku znanego i nowego, często prowadziły do nieprawdziwych ocen. Za przykład może posłużyć odnotowana w historii psychofarmakologii (Niemegeers, 1986) wypowiedź jednego ze znanych niemieckich profesorów psychiatrii. Badał on wówczas haloperidol i spotkawszy Paula Janssena rzekł: „Haloperidol? – to czysta woda”. Ta opinia o braku skuteczności

haloperidolu nie była odosobniona. W 1959 r. w *American Journal of Psychiatry* Denber pisał: „po raz pierwszy bada się w grupie pacjentów środek, który wywołuje ciężkie objawy pozapiramidowe i który cechuje słaba terapeutyczna skuteczność”.

Richels (1986) uczestniczył w kolegium oceniającym badania leków psychotropowych prowadzone w latach 1966–1968 w USA i stwierdził, że w tym czasie firmy farmaceutyczne często nie były zainteresowane tym, aby badania były prowadzone poprawnie metodologicznie. W późniejszym czasie powstawały coraz bardziej szczegółowe przepisy narzucające poprawność badań (Good Clinical Practice).

Równocześnie w obronie praw osób badanych powstawały zasady rozwijające Kodeks Norymberski (1947): Deklaracja Helsińska (1964), Tokijska (1975), Hawajska (1977), Madrycka (1996, 1999 – str. 213–216) wraz z uzupełnieniami.

Badanie nowych leków obejmuje kilka etapów. Pierwszy służy do oceny bezpieczeństwa leku. Są to badania toksykologiczne, oceny prowadzone są u osób zdrowych i w małych grupach chorych. Wyniki tej fazy badań są rzadko publikowane, są natomiast udostępniane badaczom zaangażowanym w kolejne fazy badań leku.

W fazie drugiej bada się przydatność leków, zmierza do ustalenia skutecznej i bezpiecznej dawki, w trzeciej ocenia się skuteczność i ryzyko przy dłuższym stosowaniu. Czwarta faza badań następuje po wprowadzeniu leku na rynek i służy lepszemu poznaniu zastosowań leku.

Z punktu widzenia klinicysty najwięcej wątpliwości wiąże się z wczesnymi fazami badań.

Komisje rejestracji leków żądają przeprowadzenia porównania działania leków z lekami standardowymi i z placebo właśnie w 3 fazie badania.

Generalnie prowadzi się kilka rodzajów badań: próby otwarte, porównanie z lekiem standardowym, porównanie z placebo, w tym badania trójramienne (lek badany + lek standardowy + placebo) i badania efektu przerwania stosowania leku. W tym ostatnim przypadku ocenia się nawroty po odstawieniu leku badanego, referencyjnego i po placebo. W próbach otwartych stosuje się lek u 20–30 chorych u których uzyskano poprawę i porównuje z leczonymi lekami standardowymi. Opinie o użyteczności badań otwartych są sprzeczne, część ekspertów uważa je za bezużyteczne, gdyż nie stosuje się w nich placebo. Inni bronią ich przydatności w określonych homogennych grupach chorych (np. lekoopornych).

Wymóg doboru losowego i stosowania placebo w badaniach leku jest uzasadniony u chorych z zaburzeniami których, przebieg jest nieznan, a czynniki prognostyczne nieuchwytny. W większości zaburzeń psychicznych nie można określić, bez porównania działania leku z placebo, skuteczności ze względu na ogromne różnice wyników leczenia w różnych grupach chorych. Na przykład dodatni efekt działania placebo w depresjach i zaburzeniach lękowych notuje się u ponad 65% chorych, i u 20–50% u przewlekle chorych na schizofrenię (Quitkin, 1999, Kane i in. 1997). Losowy dobór pacjentów

pozwała na eliminację działania czynników istotnych prognostycznie, ale nie równoważy różnicy wynikającej z efektu placebo. Wysznuło wiele nieprawidłowych wniosków wynikłych z braku porównania nowych leków z placebo. Za przykład może posłużyć praca (Herrington i wsp. 1976) przeprowadzona do oceny działania tryptofanu w depresjach. Porównywano w niej tryptofan (8 g/dz) z amitryptyliną (150 mg/dz) w dwóch grupach liczących po 20 chorych. Uzyskano podobny odsetek popraw w obu grupach (40 i 55%). Być może, że u pacjentów w tym badaniu podobny byłby także wynik jeśli stosowano by placebo. Duży odsetek popraw po placebo może być też przyczyną błędnych wniosków o nieskuteczności leków. Za przykład mogą służyć prace w których ustalono równy odsetek popraw po placebo i znanych lekach np. imipraminie, klomipraminie (Porter 1970).

Źródłem błędów w interpretacji wyników badań porównujących skuteczność leków i placebo może być także opieranie się wyłącznie na redukcji średnich nasilenia objawów w skalach, stosowanie do oceny kryteriów częściowej poprawy (np. redukcji nasilenia objawów depresyjnych o 30% w HAMD), nieuwzględnianie nasilenia objawów przed leczeniem, ocena zbyt małych grup leczonych, opieranie się jedynie na istotności statystycznej różnic w dużych grupach badanych, lub na pojedynczym badaniu.

Czynniki związane z efektem placebo

Nie potwierdzono, aby z większą szansą wystąpienia efektu placebo wiązały się takie cechy, jak typ osobowości, poziom wykształcenia, styl pojmowania (Ross i Buchaler 1985). U chorych depresyjnych niższy odsetek popraw po placebo stwierdzano w zaburzeniach o charakterze przewlekłym (Khan i in. 1991).

Rodzaj efektów placebo

Nie wiemy, czy efekt placebo sumuje się u chorych z korzystnym wynikiem leczenia, czy też efekty działania leku i placebo są niezależne.

Działanie wielu leków charakteryzuje powolny początek, „właściwa” poprawa utrzymuje się niezależnie od nasilenia czynników stresujących a stan pacjenta nie ulega znacznym wahaniom. Jeśli działanie leku i efekt placebo są od siebie niezależne, to u tego samego chorego może wystąpić wczesna poprawa jako efekt placebo oraz późniejsza skutek swoistego działania leku, a poprawa po leku w części zależy od efektu placebo.

Chociaż zależności pomiędzy działaniem leku, a efektem placebo nie można zbadać, to stosowanie placebo w początkowym okresie badania lekowego pozwala na wyłonienie chorych, u których objawy ustąpiły spontanicznie.

Nie ma jednak badań, ani danych pochodzących z poprawnie przeprowadzonych prac porównawczych, które mówiłyby o trwałości popraw uzyskanych po placebo, ani o różnicach w jakości poprawy uzyskanej po lekach lub placebo.

Nie wiadomo, czy efekt placebo pojawia się wielokrotnie, i czy trwa równie długo, jak poprawa po farmakoterapii. Wydaje się, że wliczanie odsetka popraw po placebo do odsetka popraw po leku nie jest uzasadnione. Nie wiadomo, czy efekt placebo istotnie sumuje się u chorych otrzymujących leki z działaniem leku.

Dlatego także w zaburzeniach niepsychotycznych badania z użyciem placebo nie mogą być stosowane ani szeroko, ani długotrwale.

Zwykle badania leku są poprzedzone okresem stosowania placebo przez 7–10 dni. Chorzy u których w tym czasie wystąpi istotna poprawa nie są kwalifikowani do badania, ale chorzy z nieznaczną poprawą (zwykle 30–40% chorych depresyjnych) mogą być włączeni. Wykazano w badaniach kilku leków że chorobę u chorych z nieznaczną poprawą po placebo cechuje lepsza prognoza (Quitkin i in. 1998).

W niektórych porównaniach działania psychoterapii i farmakoterapii w zaburzeniach lękowych ale i w depresjach wykazano przewagę oddziaływań pozafarmakologicznych. Zdaniem niektórych badaczy do oceny skuteczności psychoterapii niezbędne jest także włączenie pacjentów otrzymujących placebo (Klein DF 1996, Quitkin 1999, McNally 1996). Jednak nie uzyskuje się poprawy po zastosowaniu psychoterapii u chorych lekoopornych. Niektórzy autorzy (Quitkin, 1999) łączą dobry wynik po placebo u chorych z występowaniem przewlekłych dysforii.

Czy stosowanie placebo jest etyczne, skoro znamy skuteczne leki?

Część psychiatrów uważa, że stosowanie placebo w badaniach jest niedopuszczalne.

Najczęstsze argumenty przeciwników badań z użyciem placebo, są następujące:

1. stosowanie placebo jest oszukiwaniem pacjenta
2. placebo jest mniej skuteczne niż leki
3. stosowanie placebo powoduje uszczerbek w życiu i samopoczuciu pacjentów.

Proponowano, aby zamiast placebo stosować małe dawki leków standardowych, prowadzić badania z możliwością szybkiej zmiany placebo na lek, wprowadzać placebo po uzyskaniu poprawy (Temple 1984, Richels 1996). Propozycje te jednak nie tylko nie niwelowały powyższych zastrzeżeń, ale zwiększały pozory stosowania odpowiedniego leczenia.

W kilku sesjach ostatnio poświęconych stosowaniu placebo (Biol Psychiatry 2000, Nr 8, Symposium: The ethics of psychiatric research, APA 2000) panowała zgodność opinii, że badania z użyciem placebo są niestety niezbędne do oceny działania leków psychotropowych (Keck i in. 2000, Post i in. 2000, Miller, 2000) i chociaż nie można rezygnować z tej metody konieczne jest maksymalne ograniczenie zagrożeń związanych z opóźnieniem właściwego leczenia farmakologicznego.

Stosowanie placebo budzi mniej zastrzeżeń u chorych z zaburzeniami o zmiennym przebiegu, gdy opóźnienie leczenia nie grozi trwałym pogorszeniem i gdy stan badanych jest stale monitorowany .

Argumentem za prowadzeniem badań z użyciem placebo jest możliwość prawidłowej oceny nowych leków, która chroni przed dopuszczeniem do użycia leków bezwartościowych (Leber 1991, Klein 1995, Quitkin 1999).

Leber (1991) podaje przykłady wprowadzenia leków nieskutecznych na podstawie błędnej oceny wyników nawet kilkakrotnych badań i podkreśla ryzyko jakie wiąże się z wprowadzeniem takiego leku do kliniki.

Niezbędność porównywania terapeutycznych i niepożądanych efektów stosowania leków z placebo w szczegółowych analizach badań wynika także z niejednoznaczności informacji uzyskanych w próbach klinicznych. Dotyczą one zwłaszcza (Lasagna, 1971) związku działań niepożądanych ze stosowanym lekiem:

- leki powodują objawy niepożądane nie u wszystkich pacjentów,
- u niektórych pacjentów placebo powoduje wystąpienie objawów niepożądanych,
- nieznane są zależności pomiędzy występującymi objawami niepożądanymi a skutecznością leku.

Badanie z placebo powinno pozwolić na ocenę korelacji pomiędzy wystąpieniem objawów niepożądanych i skutecznością leczenia. Richels (1986) przytacza dwa przykłady ilustrujące konieczność włączania do badań grupy kontrolnej otrzymującej placebo. W jednym z badań stosowano alprazolam, imipraminę i placebo u chorych z agorafobią. Jeden z pacjentów cierpiał na objawy od wielu lat i był leczony bez poprawy psychoterapią i różnymi lekami. Po 4 tygodniach leczenia w próbie lekowej objawy zupełnie ustąpiły. Chory skarżył się tylko na okresowo pojawiające się zaburzenia pamięci i na senność w okresie zwiększania dawek. Wydawało się więc że chory otrzymuje alprazolam. Po 8 tygodniach leczenia zaczęto redukować dawkę, po zmniejszeniu dawki o połowę powrócił lęk. Podwyższono dawkę leku i uzyskano 4-miesięczny okres pełnej poprawy. Po złamaniu kodu okazało się, że chory przez cały czas przyjmował placebo.

Drugi pacjent uczestniczył w badaniu w którym oceniano imipraminę, alprazolam i placebo w depresji endogennej. W okresie ślepej próby wystąpiła poprawa, ale po 10 dniach od odstawienia leku wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nadwrażliwość na dźwięki i światło, lęk, niepokój i senność. Obraz objawów zdawał się wskazywać na zespół abstynencyjny po odstawieniu alprazolamu, ale okazało się, że pacjent przyjmował placebo.

Gdyby w cytowanych badaniach nie stosowano placebo to wystąpienie opisanych działań byłoby uznane za poprawę i objawy odstawienne związane z badanymi lekami.

Dalsze trudności w interpretacji wyników uzyskanych w badaniach klinicznych (La Sagna, 1971) dotyczą zależności pomiędzy stosowaniem leku a spontaniczną poprawą objawową oraz wrażliwości objawów na stosowanie placebo.

Zwolennicy prowadzenia badań z placebo podnoszą, że badania trójramienne wymagają mniejszych grup chorych, co ogranicza liczbę chorych u których podaje się lek nieskuteczny lub nawet niebezpieczny. Spotyka się opinie, że niekiedy mniej szkodliwe jest stosowanie bezpiecznego placebo niż

zaakceptowanego do próby nieskutecznego, ale nieobojętnego dla organizmu leku lub stosowanego zbyt długo leku z którym wiąże się ryzyko na przykład powstania uzależnienia.

Dlatego też w badaniach działania przeciwłękowego jako standardowe stosuje się często selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, chociaż wciąż nie wiemy, czy leki z tej grupy są skuteczne w zapobieganiu nawrotom zaburzeń lękowych. Nie dysponujemy bowiem badaniami wieloletniego stosowania tych leków w zaburzeniach lękowych. Wyniki badania dotyczące przeciwłękowego działania leków najczęściej obejmują kilka do kilkunastu tygodni.

W powstawaniu zaburzeń lękowych prawdopodobnie bardziej istotne niż w innych chorobach psychicznych są czynniki środowiskowe i psychologiczne.

Zaburzenia te są zazwyczaj długo nieleczone lub leczone nieprawidłowo, stąd ryzyko związane z dalszym brakiem odpowiedniej farmakoterapii jest mniejsze, niż w innych chorobach psychicznych. Stąd stosowanie placebo w badaniach u chorych z zaburzeniami lękowymi jest dopuszczalne i budzi mniej zastrzeżeń etycznych. Pacjenci ci z reguły są w stanie wyrazić świadomą zgodę.

W zaburzeniach nerwicowych możliwe jest stosowanie placebo w porównaniu z innymi lekami jeśli to leczenie uzupełnia psychoterapia.

Jednak bardzo trudno jest zaplanować i przeprowadzić badanie w wielu ośrodkach, w podobnych warunkach, w których te same metody psychoterapii prowadziliby terapeuci o podobnych kwalifikacjach. Zazwyczaj wymagane jest takie samo postępowanie psychoterapeutyczne w stosunku do wszystkich pacjentów włączanych do badania w danym ośrodku. Trudno ocenić, na ile różne wyniki leczenia wiążą się z odmiennymi oddziaływaniami pozalekowymi.

W badaniach leków przeciwłękowych – na równi z nieleczeniem – wątpliwości etyczne dotyczą długotrwałego stosowania leków z którymi wiąże się ryzyko uzależnienia. Benzodiazepiny, zwłaszcza silnie działające i w dużych dawkach nie powinny być stosowane w badaniach długotrwałych jako leki referencyjne.

Piśmiennictwo:

1. De Masi J.A.: Success rates of new drugs entering clinical testing in the United States. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 58, 1–14.
2. Dominquez R.A., Jacobson A.F., Weiss B.L. i in.: A placebo-controlled comparison of amoxapine and imipramine in the treatment of depressed outpatients. *Curr. Ther. Res.* 1981, 29, 714–727.
3. Gillings D., Grizzle J., Keck G. i in.: Pooling 12 nomitensine studies for efficacy and generalizability. *J. Clin. Psychiatry*, 1984, 45, 78–84.
4. Herrington R.N., Bruclé A., Johnson E.C. i in.: Comparative trial of L-tryptofan and amitryptyline in depressive illness. *Psycholl. Med.*, 1976, 6, 673–678.
5. Hyman S.E., Shore D.: An NIMH perspective on the use of placebos. *Biol. Psychiatry* 2000, 47, 689–691.
6. Kane J.M., Borenstein M.: The use of placebo controls in psychiatric research. w: Shamon A.E.: *Ethics in neuro-biological research with human subjects* Gordon i Breach, Amsterdam 1997, 207–214.

7. Keck P.E., Jeffrey A., Welge J.A. i in.: Placebo effect in randomized, controlled studies of acute bipolar mania and depression. *Biol. Psychiatry*, 2000, 47, 748–755.
8. Kirsch J.: How expectancies shape behavior. Washington, APA.
9. Klein D.F.: Discussion of metodological controrersias in the treatment of panic disorder. *Behav. Res. Ther.*, 1996, 34, 849–853.
10. Klerman G.L.: Scientific and ethical considerations in the use of placebo controls in clinical trials in psychopharmacology. *Psychopharmacol. Bull.*, 1986, 22, 25–29.
11. Khan A., Dager S.R., Cohen S. i in.: Chronicity of depressive episode in relation to antidepressant-placebo response. *Neuropsychopharmacology*, 1991, 4, 125–130.
12. Lasagna L.: Decision processes in establishing the efficacy and safety of psychotropic agents. w: Levine J., Schiele B.C., Bonthilet L. (red.): Principles and problems in establishing the efficacy of psychotropic agents. Government Printing Office, Washington, 1971, 29–50.
13. Leber P.: Is there an alternative to the randomized-controlled trial. *Psychopharmacol. Bull.*, 1991, 27, 3–8.
14. Leber P.: The use of placebo control groups in the assessment of psychiatric drugs: an historical contex. *Biol. Psychiatry*, 2000, 47, 699–706.
15. Lieberman J.A.: Ethical dilemmas in clinical research with human subjects: an investigator's perspective. *Psychopharmacol. Bull.*, 1996, 32, 19–25.
16. Mattocks K.M., Horwitz R.I.: Placebos, active control groups, and the unpredictable paradox. *Biol. Psychiatry*, 2000, 47, 693–698.
17. Mc Nally R.J.: Methodological controversies in the treatment of panic disorder. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 1996, 69, 88–91.
18. Miller F.G.: Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. *Biol. Psychiatry* 2000, 47, 707–716.
19. Niemegeers C.J.E.: Paul Janssen und die Entdeckung von Haloperidol sowie anderer Neuroleptika. w: Linde O.K. (red.): Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Tilia Verlag, Klingenmünster, 1988, 155–169.
20. Porter A.M.: Depressive illness in a general practice: a demographic study and a controlled trial of imipramine. *Br. Med. J.* 1970. 1, 773–778.
21. Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S.: Special issues in trial design and use of placebo in bipolar illness. *Biol. Psychiatry* 2000, 47, 727–731.
22. Quitkin F.M., Mc Grath P.J., Stewart J.W. i in.: Placebo ruh-in period in studies of depressive disorders. *Br. J. Psychiatry.* 1998, 173. 242–249.
23. Quitkin F.M.: Placebos, drug effects and study design: a clinician's guide. *Am. J. Psychiatry*, 1999, 156, 829–836.
24. Richels K., Case W.G., Werblowsky J. i in. Amoxapine and imipramine in the treatment of depressed outpatients: a controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 1981, 138, 20–24.
25. Richels K.: Use of placebo in clinical trials. *Psychopharmacol. Bull.*, 1986, 22, 19–24.
26. Ross S., Buchaler L.W.: Research methods. w: White, Turskey i Schwartz (red.): Placebo therapy, research and mechanism. Guilford Press, New York, 1985, 67–83.
27. Temple R.: Current issues in the design, conduct and interpretation of clinical trials. *Workshop Proceedings*, Washington, 1994.
28. Thase M.E.: How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatment for depression. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 23–31.