

*Adam Bilikiewicz*

## Placebo w badaniach leków psychotropowych

II Klinika Chorób Psychiczych AM w Gdańsku

### Streszczenie

Autor na podstawie piśmiennictwa i własnych wieloletnich doświadczeń omawia rolę placebo w ocenie leków psychotropowych. Podnosi etyczne i prawne aspekty próby podwójnie ślepej z użyciem placebo wskazując na konieczność znacznego ograniczenia tej metody w psychiatrii. Zdaniem autora z programów badawczych, przy zastosowaniu placebo, powinni być wyłączeni chorzy wymagający bezwzględnie aktywnej terapii. Odnosi się też krytycznie do zasady „wash-out”.

### Summary

On the basis of literature data and own longstanding experience, the author discusses the role of placebo in clinical evaluation of psychotropic drugs. He points out the ethical and legal aspects of the double blind, placebo controlled trials, and suggests that this procedure should be strongly limited in psychiatry. In his opinion, patients with mandatory requirements for active therapy should be excluded from placebo trials. He is also critical of the requirement for a “wash-out” period.

Jak słusznie pisze Stefan Raszeja (1996) „historia stosowania placebo jest prawie taka stara jak medycyna i farmacja. W farmakologii „placebo” (pochodzące od łacińskiego czasownika placere = podobać się) oznacza substancję podobną do leku, lecz nie zawierającą jego leczniczych składników. Podaje się ją więc dla osiągnięcia skutku psychologicznego. Niektórzy złośliwi twierdzą, że główną zasługą medycyny aż do drugiej połowy XIX wieku było właśnie wprowadzenie placebo do lecznictwa, bo gdyby efekt placebo był żaden, to pozycja społeczna lekarza nie byłaby nigdy tak wysoka na przestrzeni wieków” (koniec cytatu).

W dostępnych słownikach encyklopedycznych i leksykonach nie znalazłem informacji, kto w historii użył po raz pierwszy terminu „Efekt placebo” na oznaczenie zjawiska dobrze dzisiaj zdefiniowanego. Z historii medycyny wiadomo jednak, że spostrzeżenia nad działaniem „placebo” dokonali bardzo dawno (chyba w okresie średniowiecza) mnisi w szpitalach czy hospicjach przyklasztornych. Stosowali oni u umierających jakieś obojętne leki, które nazywali „placebo” od słów modlitwy „Placebo Domino in regione vivorum...” Wiedzieli, że choremu nic nie jest w stanie pomóc, lecz byli przekonani, że wiara umierającego w skuteczność zastosowanego leku przyniesie mu ulgę.

Na zasadzie tej opiera się dzisiejsza terapia paliatywna. Precyzyjną definicję „efektu–placebo”, w nowoczesnym rozumieniu tego zjawiska podał Leder (1993), którą przytaczam *in extenso* „...jest to zespół zmian psychicznych, fizjologicznych i psychofizjologicznych, występujących w organizmie chorego pod wpływem zaspokojenia jego oczekiwań i potrzeb. Są one związane z poprawą stanu emocjonalnego pacjenta, m.in. ze wzrostem nadziei i optymizmu oraz odpowiednimi modyfikacjami czynności narządów wewnętrznych oraz regulacją korowo-trzewną i neurohumoralną. Do powstania efektu placebo przyczyniają się nieswoiste czynniki lecznicze, ale istotną rolę odgrywa więź emocjonalna między udzielającym pomocy a poszukującym jej”. Efekt placebo, jak dalej pisze Leder, jest nieodłączną składową każdej interakcji między terapeutą i pacjentem i od zarania medycyny stanowi o dodatnim wpływie osoby leczącej na chorego. Brak zaspokojenia oczekiwań i potrzeb pacjenta określa się terminem „efekt nocebo” (od łacińskiego czasownika *nocere* – szkodzić) oznaczającym zespół niekorzystnych zmian w stanie psychofizjologicznym chorego (Häbermann, 1998).

We współczesnych badaniach farmakologicznych, mam na myśli całą medycynę, występowanie efektu placebo potwierdzono w tzw. podwójnie ślepych próbach czyli w badaniach kontrolowanych z użyciem leku czy środka obojętnego. Chodziło o udowodnienie, że nowy lek działa nie tylko na zasadzie placebo, ale posiada swoiste właściwości terapeutyczne sprawdzone uprzednio w doświadczeniu na zwierzętach. Jak słusznie zauważa Leder, wysuwano przypuszczenie, że efekt placebo polegający na przeciwbólowym wpływie środka obojętnego, może wiązać się z wyrzutem endorfin. Podejmowano próby udowodnienia, że brak reakcji niektórych osób na działanie placebo (placebo nonresponders) może być wynikiem zmniejszonej podatności na sugestię. Dalsze badania nie potwierdziły tej hipotezy. Oznaczałoby to, że mechanizm działania placebo jest bardziej złożony. Za Lederem (1993) można przyjąć, że efekt placebo jest wynikiem procesu biernego uczenia się pacjenta, w którym istotną rolę odgrywa modelowanie i naśladownictwo, warunkowanie klasyczne i instrumentalne oraz uczenie poznawcze.

Efekt placebo traktuje się dzisiaj szerzej i niekoniecznie zjawisko to wiążemy z działaniem konkretnego środka farmakologicznego w podwójnie ślepej próbie. Raszeja (1996) słusznie zauważa, że podobnego efektu psychologicznego można oczekiwać w wyniku określonego postępowania lekarskiego. Daje tutaj przykład chirurgii, w której efekt placebo można zdefiniować jako różnicę między ogólnym skutkiem zabiegu a skutkiem specyficznym, który można przypisać danej operacji.

Zgodnie z wymogami metodologicznymi oceny nowych leków, o czym będzie jeszcze mowa, placebo jest narzędziem farmakologicznym, traktowanym jako element podstawowych metod badawczych, do których należy stosowanie podwójnie ślepej próby i randomizacji czyli losowego doboru pacjentów do prób. Chodzi oczywiście o maksymalną obiektywizację badań, tak aby uzyskane wyniki uniezależnić, w maksymalnym stopniu, od czynników nie

związanych ze swoistym działaniem badanego leku. Jednym z tych czynników jest strona psychologiczna eksperymentu związana z oczekiwaniami, nadziejami i potrzebami pacjenta. Nie bardzo mogę się zgodzić z twierdzeniem, że czynnik sugestywny w efekcie placebo nie odgrywa roli. Lekarze praktycy od niepamiętnych czasów stosowali różne leki i sposoby, które były nośnikami sugestii (metoda sugestii ukrytej), które określano jako *vehiculum psychotherapiae* lub *psychotherapeuticum*. Decydującą rolę odgrywa osobowość terapeuty, i to niezależnie od tego czy jest nim człowiek wyposażony we wszystkie formalne uprawnienia z dyplomem lekarza czy certyfikatem psychoterapeuty włącznie, czy człowiek prymitywny posługujący się właściwym dla danej kultury zestawem sposobów magicznych jak to ma miejsce w przypadku szamanów i różnego autoramentu uzdrowiaczy. Wszak to Torrey w swojej głośnej książce (1981) wysunął odważną, choć może kontrowersyjną tezę, że „Czarownicy i psychiatrzy spełniają w swych kulturach tę samą w zasadzie funkcję. Jedni i drudzy są terapeutami, jedni i drudzy leczą pacjentów, posługując się podobnymi technikami”. Torrey sam będąc psychiatrą doszedł do wniosku, że efekt końcowy terapii zarówno w krajach cywilizowanych, rozwiniętych, jak i w krajach odległych od cywilizacji należy w gruncie rzeczy od osoby terapeuty i oczekiwań lezonego, a dobór technik i instrumentów musi być adekwatny do warunków kulturowych, choć odgrywa w procesie terapii drugorzędną rolę. Można się też w tym miejscu odwołać do znanych badań, w których oceniano skuteczność leku w zależności od barwy tabletki. Zdecydowanie najlepsze efekty wywoływały tabletki czerwone, gorsze od innych, o mniej jaskrawych barwach, a białe były najmniej skuteczne. Z codziennej praktyki lekarskiej wiemy też jaką renomą cieszą się leki zagraniczne, które pacjenci, niekoniecznie ludzie prości niewykształceni, przeciwstawiają lekowi krajowemu, nawet gdyby z punktu widzenia farmakologicznego chodziło o tę samą substancję chemiczną, produkowaną na licencji lub wyłącznie tabletkowaną w Polsce. Nie od dzisiaj wiemy, „że wiara czyni cuda”. Powiedziałbym więcej. Właśnie obchodzimy dwutysięczną rocznicę jednego z takich cudów. Przypomnijmy słowa Chrystusa wypowiedziane do uzdrowionej dziewczynki (por. Ewangelię wg Św. Marka) „córko, wiara twoja uzdrowiła cię. Idź w pokój i bądź uzdrowiona ze swego cierpienia”. Odbywa się to w myśl bardzo starej maksymy „Quod esse volumus it facile credimus”.

Podsumowując efekt placebo polega, jak sądzę, przede wszystkim na czynniku sugestii. Aby sugestię usunąć z eksperymentu należałoby lek podawać choremu w pokarmach (stosując oczywiście próbę podwójnie ślepą), bez jego wiedzy, co jest możliwe jedynie w doświadczeniu abstrakcyjnym, gdyż względy etyczne nigdy do realizacji takiego pomysłu nie dopuszczają.

Powróćmy do strony metodologicznej badania leków. Poszczególne etapy badania leku omówił bardzo dokładnie M. Jarema (1996). Każdy nowy lek przechodzi badania przedkliniczne i kliniczne. To ostatnie składa się z trzech faz. Faza I polega m.in. na określaniu tolerancji u zdrowych ochotników, w fazie II przeprowadza się pierwsze kontrolowane próby skuteczności lecz-

niczej preparatu u pacjentów, zaś faza III ma na celu ustalenie profilu leczniczego. To w fazie II wprowadza się kontrolę nieaktywną czyli placebo oraz aktywną z będącym na rynku lekiem z tej samej grupy lub o identycznych wskazaniach klinicznych. Lek ten określa się różnymi terminami. Niektórzy używają określenia „lek standardowy”, jeszcze inni „lek referencyjny” (ang. reference drug) albo „lek porównawczy”. Dobór tego leku w psychofarmakologii klinicznej, ale chyba nie tylko, jest decyzją ważną. Przy jej podejmowaniu trzeba mieć na względzie profil działania leku. Trudność polega często na tym, że nowy lek nigdy nie będzie tożsamy z lekiem lub lekami będącymi w użyciu. Postęp farmakologii zmierza wszak do uzyskiwania leków o coraz większej skuteczności, o coraz większej selektywności czyli mających jak najmniejsze działanie niepożądane. Istotna jest również siła działania leku. Porównywanie nowego leku z silniejszym lub słabszym nie pozwoli na obiektywną ocenę. Pomijam tutaj świadomą manipulację założeniami metodologicznymi programu badawczego, których celem jest wykazanie wyższości nowego leku nad lekami dotąd stosowanymi. Pokusa konstruowania takich programów z punktu widzenia ogromnej konkurencji na rynku farmaceutycznym jest zrozumiała, ale moralnie naganna.

Przeprowadzanie badań leków na świecie, również w Polsce, musi odpowiadać ustalonym standardom mieszczącym się w „Zasadach Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych (ang. Good Clinical Practice GCP)”, przyjętych przez kraje członkowskie Unii Europejskiej, Japonię i Stany Zjednoczone Ameryki Północnej w dniu 17 stycznia 1997 r. Minister Zdrowia i Opieki Społecznej zalecił prowadzenie wszystkich badań klinicznych w Polsce zgodnie z zasadami. Pełny polskojęzyczny tekst GCP został przesłany do wszystkich niezależnych komisji etycznych badań naukowych przez Prezesa Stowarzyszenia na Rzecz dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce dr med. Marcina Waltera pod koniec 1998 r. (pismo z dnia 3.11.1998 r.). Nie jest moim zadaniem przypomnienie zasad GCP. Pragnę jedynie zwrócić uwagę, że zasady Good Clinical Practice dopuszczają możliwość prowadzenia badań metodą ślepej próby z użyciem placebo.

Stosowanie podwójnie ślepej próby z użyciem placebo rozpowszechniło się na świecie w różnych dziedzinach medycyny. Przeglądając piśmiennictwo światowe w Medline Express za lata 1995–1999 znalazłem streszczenia 124 dużych studiów klinicznych poświęconych efektowi placebo w różnych specjalnościach, chociaż wyraźnie przeważają prace z zakresu lub pogranicza psychiatrii. Poza psychiatrią były to: kardiologia, reumatologia, dermatologia, anestezjologia, alergologia, pediatria, onkologia, gastroenterologia, ginekologia i seksuologia. Większość autorów wypowiada się pozytywnie o roli placebo, uważając jego stosowanie za metodologicznie niezbędne w badaniach określających skuteczność leczniczą poszczególnych leków. Nie brakuje jednak głosów krytycznych, kwestionujących etyczną zasadność takich badań lub podnoszących ciągle jeszcze niejasny mechanizm „efektu placebo” (Quitkin, 1999). Benkert i Maier już w 1981 r. wskazywali na opory wielu ośrodków klinicznych, które

z przyczyn etycznych nie podejmowały się oceny nowych leków psychotropowych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z placebo. Na podobne trudności metodologiczne wskazywali Angst i Woggon (1980). Bawiącemu w 1999 roku w Polsce prof. Jules Angstowi zadałem publicznie pytanie, jaki jest jego pogląd na temat etycznej strony używania placebo w ocenie leków przeciwdepresyjnych. Podzielając mój krytyczny stosunek do placebo odpowiedział, że „gremia międzynarodowych autorytetów ustaliły zasady oceny leków i przeciwstawianie się tym zasadom jest z góry skazane na przegraną”.

W Polsce już przed kilku laty pojawiły się głosy krytyczne pod adresem placebo. Puzyński w 1995 r. zwrócił uwagę, że stosowanie placebo w badaniach klinicznych leków psychotropowych u osób chorych, tzn. wymagających aktywnej pomocy terapeutycznej, nie doczekało się rozwiązania prawnego. Regulacje prawne pomijają ten problem, dotyczy to również kodeksów deontologicznych oraz deklaracji i uchwał międzynarodowych. Również w 1995 r., w czasie XXXVIII Zjazdu Naukowego Psychiatrów Polskich we Wrocławiu, wygłosiłem doniesienie pt. „Przeciw nadużywaniu metodologii w psychiatrii”, które ukazało się drukiem w *Psychiatrii Polskiej* w 1996 r. We wspomnianym artykule wskazałem na to, że w psychiatrii ocena leków psychotropowych posiada swoją specyfikę. Poruszyłem kilka spraw. Powołując się na art. 47 Polskiego Kodeksu Etyki Lekarskiej z 1994 roku, stanowiący, że „osoba, która ma być poddana eksperymentowi biomedycznemu musi być uprzednio wyczerpująco poinformowana o wszystkich aspektach doświadczenia, które mogą jej dotyczyć, i musi mieć prawo do odstąpienia w każdym czasie od udziału w doświadczeniu. Osoba wyrażająca zgodę na udział w eksperymencie nie może czynić tego pod wpływem zależności od lekarza, czy pozostawania pod jakakolwiek presją”, wyraziłem wątpliwość czy chory psychicznie np. cierpiący na depresję endogenną (psychotyczną), psychozę schizofreniczną i otępiąły jest zdolny do świadomego wyrażenia zgody, czy jest rzeczywiście dokładnie poinformowany o istocie eksperymentu np. z zastosowaniem ślepej próby z użyciem placebo i czy nie pozostaje on w stosunku zależności od lekarza. Dość stanowczo wypowiedziałem się przeciwko stosowaniu placebo u chorych ze wspomnianymi rozpoznaniem. Pogląd ten podzielił Marek Jarema w swoim rozdziale „Kliniczne badanie leków psychotropowych” w podręczniku „Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna” pod redakcją Wojciecha Kostowskiego i Stanisława Puzyńskiego, jaki ukazał się w tym samym czasie tj. w 1996 r. Po ukazaniu się mojego artykułu w druku, prof. Jarema skierował List do Redakcji *Psychiatrii Polskiej* (1997), w którym wprawdzie odniósł się pozytywnie do moich wątpliwości, ale w jakimś sensie wziął w obronę „efekt placebo”. Powołał się mianowicie na przeprowadzoną przez siebie metaanalizę wyników leczenia depresji fluoksetyną ogłoszonych przez różnych autorów. Przytoczył dane liczbowe, rzeczywiście zaskakujące, z których wynika, że u 37% chorych z rozpoznaniem depresji „leczonych” placebo nastąpiła poprawa, a u 25% chorych uzyskano remisję (1996, 1997). Komentując te dane prof. Jarema pisze (cytuje) „...nie uważam tego argumentu za przekonywujący

o słuszności stosowania placebo w depresji, sędzę jednak, że powinniśmy też pamiętać o danych, które obrazują terapeutyczny efekt placebo”. Nie zamierzam kwestionować merytorycznych przesłanek stosowania placebo. Efekt placebo jest każdemu klinicyście dobrze znany. Dzięki niemu udało się podważyć wartość kliniczną niektórych leków przeciwdepresyjnych, uchodzących za aktywne i skuteczne. Ich działanie lecznicze, jak pisze Pużyński (1995), wiązało się z efektem placebo. Trudno zgodzić się z ceną jaką pacjenci muszą płacić za udowodnienie, że lek czynny (fluoksetyna) stosowany przez rok u chorych z dużą depresją zapobiegał częściej nawrotom choroby w porównaniu z placebo (Stewart i wsp., 1998).

Sprzeciwiając się stosowaniu placebo u niektórych chorych z zaburzeniami psychicznymi miałem na względzie aspekt etyczno-moralny i prawny. Abstrahując od dowiedzionego wielokrotnie zjawiska, któremu nadano nazwę „efekt placebo”, stosowanie u chorego wymagającego aktywnego leczenia „środka obojętnego” jest w istocie zakamulowanym oszukiwaniem pacjenta. Tak to widzę w swoim sumieniu i odwoływanie się do retoryki naukowej zdania mojego nie zmieni. W cytowanym artykule wspominałem też, i przestrozę powtórzę, o ryzyku konsekwencji cywilno-prawnych. Przytoczyłem dwa przykłady. Czy uda się przekonać rodzinę pacjenta, który zmarł nagle w trakcie „leczenia” placebo, że był właściwie leczony? Jak sąd oceni intencje lekarza, który kierował się bardziej racjami metodologii naukowej niż chęcią przyjscia choremu z pomocą? Wielu autorów wyraża słuszny pogląd, że z oceny leków psychotropowych z użyciem podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo powinni być wyłączeni chorzy z zamiarami samobójczymi. Może się jednak zdarzyć, że chory z lekką depresją dyssymulował myśli i zamiary samobójcze, które zrealizował wobec braku poprawy – znalazł się bowiem w „grupie placebo”. Jak w tej sytuacji będzie wyglądała odpowiedzialność moralna i prawna lekarza? Firmy farmaceutyczne sponsorujące badania ubezpieczają badaczy. Czy można jednak przewidzieć z jak wysokim roszczeniem wystąpi do sądu rodzina zmarłego?

W Polsce jesteśmy też na ogół zgodni co do stosowania dłuższej (np. dwutygodniowej) przerwy w podawaniu leków (tzw. okres wash-out). W tym wypadku trzeba odrzucić dogmatyczny schematyzm postępowania. Są bowiem sytuacje, w których taka przerwa jest w interesie pacjenta. Może np. chodzić o przejście z jednego aktywnego leku na drugi, a nie zastosowanie przerwy w leczeniu może narazić chorego na ujemne skutki interakcji. Tak się np. dzieje w przypadku przejścia z klozapiny na risperidon. Stosowanie okresu wash-out musi być zindywidualizowane. Jeżeli stan chorego wymaga natychmiastowego włączenia leczenia, to interes chorego musi być postawiony wyżej niż dobro programu badawczego.

Podsumowując argumenty za i przeciw stosowaniu placebo w badaniach leków psychotropowych należy zająć następujące stanowisko:

1. Z punktu widzenia metodologii obiektywnej oceny leków dopuszczalne jest stosowanie placebo w próbie podwójnie ślepej, ale pod pewnymi

warunkami wymagającymi za każdym razem starannego przeanalizowania. Chodzi o to, że:

- a. Nie wszyscy chorzy psychicznie, dotyczy to również depresji, zdolni są do wyrażania świadomej zgody, nawet gdyby byli w sposób wyczerpujący informowani o istocie badania.
  - b. Nie należy sztywno trzymać się opinii, że bez użycia placebo nie jest możliwa obiektywna ocena swoistego działania leku. Przykładem może być ocena leków przeciwpadaczkowych. U chorych na padaczkę nie jest możliwe odstawienie leków (wash-out), nie jest też możliwe tworzenie homogennych grup porównawczych z zastosowaniem placebo. Mimo tych trudności wprowadza się na rynek nowe leki przeciwpadaczkowe i nikt nie kwestionuje programów badawczych bez placebo.
  - c. Tam gdzie jest to podyktowane interesem pacjenta – chodzi o aktywne leczenie – powinno się używać porównania z lekiem standardowym lub referencyjnym, unikając placebo. Dotyczy to psychoz schizofrenicznych, cięższych postaci depresji i szybko narastających otępień. Stosowanie placebo jest uzasadnione, jeżeli lek porównawczy charakteryzuje się większą toksycznością niż lek badany.
2. Jeżeli interes pacjenta na tym nie ucierpi można w wyjątkowych sytuacjach odstawić dotychczas stosowane leki na czas niezbędny dla wyeliminowania ujemnych skutków ewentualnej interakcji między poprzednim lekiem i nowym ocenianym środkiem. Nie do przyjęcia jest sztywna zasada, że każdemu choremu po przyjęciu do szpitala należy odstawiać na dłuższy czas wszystkie dotąd stosowane leki, aby uzyskać „czyste” wyniki badań pracownianych i wyeliminować skutki lecznicze i niepożądane dotychczas stosowanych środków leczniczych. Z punktu widzenia deontologii i etyki lekarskiej nic nie może usprawiedliwić odstępstwa od zasady „primum non nocere”.

## Piśmiennictwo

1. Angst J., Woggon B. (1980): Psychopharmakotherapie. W: K.P. Kisker, J.E. Meyer, C. Müller, E. Stroemgren (red): Psychiatrie der Gegenwart. Forschung und Praxis. Grundlagen und Methoden der Psychiatrie. Bd. I. T1 2, 243–314, Springer, Berlin–Heidelberg–New York.
2. Benkert O., Maier W. (1990): The necessity of placebo application in psychotropic trials; *Pharmaco-psychiatry*, 23, 203–205.
3. Bernstein C.N. (1999): 10 (1), 3–7.
4. Bialik R.J., Ravindran A. V., Bakish D., Lapiere Y. D. (1995): A comparison of placebo responders and nonresponders in subgroups of depressive disorder. *J. Psychiatry Neurosci.*, 20 (4), 265–270.
5. Bilikiewicz A. (1973): Czynniki jatrogenne w nerwicach i farmakomanii. *Terapia i Leki*, I, XXIII, 12, 529–537.
6. Bilikiewicz A. (1996): Przeciw nadużywaniu metodologii w psychiatrii. *Psychiatr. Pol.*, XXX, 4, 555–560.
7. De Deyn P.P. (1995): On the ethical acceptability of placebo application in neuropsychiatric research. *Acta Neurol. Belg.*, 95 (1), 8–17.

8. Ernst E. (1998): Towards a risk-benefit evaluation of placebos. *Wien. Med. Wochenschr.*, 148 (20), 461–463.
9. Garcia-Alonso F. Et cons (1998): Use and abuse of placebo in phase III trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54 (2), 101–105.
10. Habermann E. (1998): Gift und Nocebo – zwei Aspekte der Toxikologie, *Med. Klin.*, 93 (2), 113–118.
11. Jarema M. (1996): Kliniczne badanie leków psychotropowych. W: W. Kostowski, S. Pużyński (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wyd. III zmienione, Warszawa, 236–251.
12. Jarema M. (1996): Próba zastosowania metaanalizy do oceny skuteczności przeciwdepresyjnej fluoksetyny. *Psychiatr. Pol.*, XXX, 4, 569–582.
13. Jarema M. (1997): List do Redakcji (w sprawie art. A. Bilikiewicza pt.: Przeciw nadużywaniu metodologii w psychiatrii”). *Psychiatr. Pol.*, 1, 143–145.
14. Kaptchuk T.J. (1998): Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*, 351 (9117), 1722–1725.
15. Leder S. (1993): Efekt placebo. Hasło w: *Leksykon psychiatrii*, red. S. Pużyński, PZWL, Warszawa, 146.
16. Niklson I. A., Reimitz P. E., Sennel C. (1997): Factors that influence the outcome of placebo-controlled antidepressant clinical trials. *Psychopharmacol. Bull.*, 33 (1), 41–45.
17. Pużyński S. (1995): Problemy etyczne i prawne stosowania leków psychotropowych w świetle postanowień międzynarodowych. W: M. Siwiak-Kobayashi, S. Leder (red.): *Psychiatria i etyka*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków, 67–76.
18. Quitkin F. M. (1999): Placebos, drug effects and study desing: a clinical guide. *Am. J. Psychiatry*, 156 (6), 829–836.
19. Raszeja S. (1996): Stosowanie placebo. Prawna i moralna odpowiedzialność lekarza eksperymentatora. *Gazeta Lekarska*, 10 (69), 39, 41.
20. Shapiro A. (1978): Placebo effects in medical and psychological therapies. W: A. Bergin Garfield (red.): *Handbook of Psychotherapy a. Behav. Change*. Wiley, New York.
21. Stein C. M., Pincus T. (1999): Placebo-controlled studies in rheumatoid arthritis: ethical issues. *Lancet*, 353 (9150), 400–403.
22. Stewart J.W. et cons. (1998): Use of pattern analysis to predict differential relapse of remitted patients with major depression during 1 year of treatment with fluoxetine or placebo. *Arch. Gen. Psychiatry*, 55 (4), 224–243.
23. Swartzman L. C., Burkell J. (1998): Expectations and the placebo effect in clinical drug trials: why we should not turn a blind eye to unblinding, and other cautionary notes. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 64 (1), 1–7.
24. Torrey E.F. (1981): *Czarownicy i psychiatrzy*. PIW, Warszawa.
25. Wehrauch T.R. (1999): Placebowirkungen und Nebenwirkungen in klinischen Studien, *Med. Klin.*, 94 (3), 173–181.
26. Zasady prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (Good Clinical Practice – GCP), Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej (wydruk komputerowy, załącznik do pisma Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej Wojciecha Maksymowicza bez daty, przesłany do Terenowych Komisji Etycznych Badań Naukowych przez Prezesa Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce. M. Waltera, pismo z dnia 3.11.1998 r.).