

## Ανασκόπηση Review

# Το φαινόμενο PLACEBO: Ορισμοί, ερμηνείες, ηθικοί προβληματισμοί

Χρ. Ανδρέου,<sup>1,2</sup> Β. Μποζίκας<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup>Ελληνικό Κέντρο Ψυχικής Υγιεινής και Ερευνών, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2008, 19:153–164

**Τ**ο φαινόμενο placebo (από το λατινικό απαρέμφατο placere=του ευχαριστείν), η «μη ειδική» ψυχολογική δράση μιας θεραπείας, παραμένει μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που αντιμετωπίζει η σύγχρονη ιατρική, ως θεραπευτικό μέσο του οποίου η αποτελεσματικότητα είναι αναμφισβήτητη και ωστόσο παραγνωρισμένη, καθολική κι όμως δύσκολα ελεγχόμενη. Η ιστορία της ιατρικής διασταυρώνεται σε μεγάλο βαθμό με την ιστορία του φαινομένου placebo μια και, ουσιαστικά, το πρώτο φάρμακο που επιστημονικά αποδείχθηκε ότι δεν ήταν placebo εμφανίστηκε μόλις τον 17ο αιώνα. Σήμερα, οι εικονικές θεραπείες (placebo) αποτελούν πλέον οι ίδιες αντικείμενο μελέτης, με στόχο τη διευκρίνιση των μηχανισμών με τους οποίους η «ψυχή» επηρεάζει το «σώμα». Επιπλέον, κατέχουν ιδιαίτερη θέση ως μεθοδολογικά εργαλεία στη σύγχρονη ιατρική έρευνα, μια και οι διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονική θεραπεία (placebo therapy), τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν καθιερωθεί ως ο χρυσός κανόνας για την αξιολόγηση οποιασδήποτε νέας θεραπείας. Όμως, η χρήση των εικονικών θεραπειών (placebo) εγείρει σημαντικούς ηθικούς προβληματισμούς, εφόσον αντίκειται σε δύο βασικές αρχές της ιατρικής, αυτές της ωφέλειας και της αυτονομίας. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει πάντα να γίνεται με τρόπο που να διασφαλίζει την ελαχιστοποίηση των κινδύνων από την έλλειψη δραστικής θεραπείας και τη διαφύλαξη των συμφερόντων του ασθενούς.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Placebo, βιοηθική, φαρμακολογία.

## Εισαγωγή

Ο όρος placebo ξυπνά συνήθως δυσπιστία και σκεπτικισμό. Όμως, αποτελεί θεραπευτικό μέσο με αναμφισβήτητη, αν και ακατανόητη αποτελεσματικότητα.<sup>1</sup> Αποτελεί τη μοναδική θεραπεία που είναι συνεχώς παρούσα από τα πρώτα βήματα της ιατρικής, ενώ κατέχει ακόμη και σήμερα ιδιαίτερη θέση στη σύγχρονη ιατρική. Έχει ειπωθεί ότι «είναι το πιο αποτελεσματικό φάρμακο που γνωρίζει η επιστήμη, έχει υποβληθεί σε περισσότερες κλινικές μελέτες από οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, και όμως γενικά πάντα αποδεικνύεται καλύτερο απ' ότι αναμένεται. Το εύρος των παθήσεων που απαντούν σε αυτό φαίνεται να είναι απεριόριστο».<sup>2</sup>

Η ιστορία της ιατρικής διασταυρώνεται σε μεγάλο βαθμό με την ιστορία του φαινομένου placebo.<sup>3</sup> Σε όλους τους αρχαίους πολιτισμούς περιγράφονται θεραπείες που συχνά εκπλήσσουν, άλλοτε με το σύνθετο και τον ευφάνταστο χαρακτήρα τους και άλλοτε με την εμφανέστατη επικινδυνότητά τους. Το ίδιο ισχύει ακόμη και για την ιπποκρατική και γαληνική ιατρική, παρά το ότι οι τελευταίες έχουν –για πρώτη φορά– κάποια λογική βάση: ο Γαληνός μάλιστα φαίνεται ότι είχε κάποια επίγνωση του φαινομένου placebo, αναφέροντας ότι σημαντικότερη από τη θεραπευτική μέθοδο ήταν η εμπιστοσύνη του ασθενή προς τον ιατρό και τη θεραπεία.<sup>3,4</sup> Ουσιαστικά, το πρώτο φάρμακο που επιστημονικά καταδείχθηκε ως μη placebo εμφανίστηκε μόλις τον 17ο αιώνα, με την εισαγωγή της κιγχόνης από τους Ιησουΐτες το 1638 για την αντιμετώπιση του πυρετού.<sup>3,5</sup>

Φαίνεται ότι η έννοια του placebo ως εσκεμμένα προσποιητής θεραπείας αναπτύχθηκε το 19ο αιώνα, ταυτόχρονα με την αναγνώριση της επιστημονικής μεθόδου ως βάσης της ιατρικής επιστήμης από τον Claude Bernard.<sup>3,5</sup> Μια σημαντική στροφή έλαβε χώρα από τα μέσα του 20ου αιώνα και έπειτα, όταν πλέον οι δράσεις των placebo αναγνωρίστηκαν και άρχισαν να χρησιμοποιούνται συστηματικά, ως μεθοδολογικά εργαλεία για τη διάκριση των ειδικών από τα μη ειδικά στοιχεία των νέων θεραπευτικών αγωγών.<sup>3,5</sup> Στη σύγχρονη ιατρική έρευνα, οι διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo, τυχαιοποιημένες

κλινικές μελέτες έχουν καθιερωθεί ως ο χρυσός κανόνας για την αξιολόγηση οποιασδήποτε νέας θεραπείας.<sup>4,6,7</sup> Σήμερα, το φαινόμενο placebo αναγνωρίζεται από το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας, ενώ ταυτόχρονα είναι πλέον το ίδιο αντικείμενο μελέτης με στόχο τη διευκρίνιση των μηχανισμών δράσης του.

## Ορισμός και ιδιότητες του placebo

Ο όρος placebo προέρχεται από το λατινικό "placere" που σημαίνει «ευχαριστώ».<sup>3,4,7,8</sup> Η ινδοευρωπαϊκή της καταγωγή μοιάζει με τη ρίζα plak - που υποδηλώνει την ηρεμία. Ο όρος placebo ανευρίσκεται στον ψαλμό 116, στίχος 9, όπου η εβραϊκή λέξη «ethalecth» έχει μεταφραστεί ως «placebo», στη φράση «Placebo domino in regione vinorum (θα ευαρεστήσω τον Κύριο στη Χώρα των Ζωντανών)».<sup>3,4</sup> Στην Αγγλία του 14ο αιώνα ήταν λέξη της καθομιλουμένης, όπως στην έκφραση "to sing a placebo" που σήμαινε «κολακεύω»,<sup>3,4</sup> Στην ιατρική εισήχθη τον 18ο αιώνα. Το Ιατρικό Λεξικό Hooper το 1911 όριζε το placebo ως τη «θεραπεία που χορηγείται περισσότερο για την ευχαρίστηση του ασθενούς, παρά για την αντιμετώπιση μιας ασθένειας».<sup>3,4</sup> Με τη σημερινή έννοια, ως placebo ορίζεται οποιαδήποτε παρέμβαση είναι έτσι σχεδιασμένη ώστε να προσομοιάζει την ιατρική θεραπεία, αλλά δεν έχει καμιά ειδική δράση έναντι της νόσου για την οποία δίνεται,<sup>9</sup> με άλλα λόγια όταν δεν υπάρχει καμία βιολογικά πιθανή εξήγηση για την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αγωγής και κλινικής έκβασης.<sup>8</sup> Ένας πιο ευρύς ορισμός του placebo το θεωρεί ως θεραπεία με συμβολική αξία, η οποία προκαλεί φυσιολογικές μεταβολές μέσω των ψυχολογικών της ιδιοτήτων.<sup>10</sup> Την ακριβώς αντίθετη σημασία έχει ο όρος nocebo, δηλαδή την πρόκληση ασθένειας ή δυσφορίας από μια ουσία ή διαδικασία χωρίς «ειδική» δράση,<sup>8,9</sup> όταν το άτομο πιστεύει ότι η τελευταία είναι επιβλαβής.<sup>11</sup> Η επίδραση του nocebo μπορεί να είναι παροδική ή χρόνια, ακόμη και θανατηφόρα, με ακραίο παράδειγμα το «θάνατο βουντού».<sup>12</sup> Το nocebo πρέπει να διακρίνεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του placebo: οι τελευταίες είναι οι αρνητικές ενέργειες που εμφανίζονται σε μια ουσία, από την οποία ο ασθενής αναμένει θεραπευτική δράση.<sup>12</sup>

Από τον ορισμό του placebo προκύπτουν δύο συνεπαγωγές: πρώτον, η θεραπεία placebo είναι μη δραστική βάσει της υπάρχουσας θεωρίας σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου. Αυτό σημαίνει ότι ο χαρακτηρισμός μιας θεραπείας ως placebo εξαρτάται από τις υποκείμενες θεωρίες που, ως γνωστόν, αλλάζουν.<sup>10</sup> Δεύτερον, το φαινόμενο placebo δεν αντιστοιχεί στη συνολικά παρατηρούμενη δράση του placebo, καθώς η τελευταία εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως από τη φυσική εξέλιξη της νόσου,<sup>1,13</sup> τη στατιστική παλινδρόμηση προς το μέσο όρο<sup>a,14</sup> ή τη μεροληψία στην εκτίμηση του αποτελέσματος.<sup>8</sup> Για το λόγο αυτό, το φαινόμενο placebo δεν μπορεί να προσδιοριστεί σε μεμονωμένους ασθενείς, αλλά μόνο σε ομάδες ασθενών,<sup>15</sup> στο μεμονωμένο ασθενή είναι αδύνατο να διακριθεί η απάντηση στο placebo από τη φυσική πορεία της νόσου χωρίς θεραπεία.<sup>8</sup>

### Αποτελεσματικότητα

Κατά τη δεκαετία του 1950 αναφέρθηκε ότι, σε διπλές-τυφλές ελεγχόμενες με placebo μελέτες αναλγησίας, κατά μέσο όρο 35% των ασθενών εμφάνιζαν ικανοποιητική ανταπόκριση (δηλαδή τουλάχιστον 50% ελάττωση στα επίπεδα του πόνου) στο placebo σε διάφορες επώδυνες παθήσεις που ποικίλαν από απλή κεφαλαλγία μέχρι βαρύ μετεγχειρητικό πόνο.<sup>13</sup> Μια συχνή παρερμηνεία αυτής της παρατήρησης είναι ότι το ένα τρίτο των ασθενών σε οποιαδήποτε μελέτη θα επιδεικνύει θετική ανταπόκριση στο placebo (ο κανόνας του «ενός τρίτου»)· όμως, ένα άλλο βασικό χαρακτηριστικό του placebo είναι ακριβώς το ότι η ανταπόκριση σε αυτό εμφανίζει μεγάλη διακύμανση· για παράδειγμα, δύο ανασκοπήσεις μελετών αναλγησίας αναφέρουν ποσοστά ανταπόκρισης στο placebo 7–37%<sup>16</sup> και 0–72%.<sup>17</sup> Άλλωστε, έχει πρόσφατα αναφερθεί ότι σε παθή-

σεις όπως άσθμα, έλκος δωδεκαδακτύλου ή απλό έρπητα, τουλάχιστον 70% των ασθενών επιδεικνύει καλή έως εξαιρετική ανταπόκριση σε αποδεδειγμένα αναποτελεσματικές θεραπείες,<sup>18</sup> και σε πολλές ασθένειες ο κανόνας του «ενός τρίτου» μάλλον υποτιμά τη δράση του placebo: για παράδειγμα, σε μελέτες διαταραχής πανικού η ανταπόκριση σε αδρανή σκευάσματα μπορεί να φτάσει το 40–50%.<sup>19</sup>

Ανεξάρτητα όμως από τα ποσοστά αποτελεσματικότητας, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει κάτι που παρατηρήθηκε σχετικά με το φαινόμενο placebo σε διπλές-τυφλές μελέτες αναλγησίας: εάν η αποτελεσματικότητα του placebo υπολογιστεί με τον τύπο:

μέση ελάττωση του πόνου με το υπό εξέταση φάρμακο

μέση ελάττωση του πόνου με το γνωστό αναλγητικό

υπολογίστηκε ότι ο δείκτης αποτελεσματικότητας του placebo είναι 0,56 σε σύγκριση με τη μορφίνη, 0,54 με την ασπιρίνη, 0,56 με την κωδεΐνη κ.λπ. Δηλαδή η αναλογία της αποτελεσματικότητας του placebo προς τη φαινομενική αποτελεσματικότητα του ενεργού αναλγητικού παράγοντα φαίνεται να είναι σταθερή<sup>13</sup> – αν και το εύρημα αυτό έχει αμφισβητηθεί για στατιστικούς λόγους: η σταθερότητα του δείκτη αποτελεσματικότητας εξαλείφεται, εάν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η κατανομή των τιμών ελάττωσης του πόνου δεν είναι κανονική και χρησιμοποιθούν (ως πιο αντιπροσωπευτικό στατιστικό μέτρο της κεντρικής τάσης) οι διάμεσες τιμές στη θέση των μέσων όρων.<sup>16</sup>

Η αποτελεσματικότητα του placebo εξαρτάται από διάφορα χαρακτηριστικά,<sup>1,15,20,21</sup> όπως το χρώμα, το μέγεθος και η γεύση, η μορφή χορήγησης (οι κάψουλες και οι ενέσεις είναι αποτελεσματικότερες από τα δισκία), αλλά και η τεχνική: όσο πιο παρεμβατική είναι, και όσο εντονότερα εμπλέκει τον ασθενή, τόσο πιο αποτελεσματική,<sup>14</sup> εξ ου και έχει ειπωθεί ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις έχουν την πιο ισχυρή placebo δράση που μπορεί να υπάρξει στην ιατρική.<sup>13</sup> Σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η συχνότητα παρακολούθησης του ασθενούς: σε διπλές-τυφλές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι, όσο αυξάνεται η τελευταία, τόσο αυξάνονται και τα ποσοστά ανταπόκρισης στο placebo (αλλά και στη δραστική

<sup>a</sup> ο όρος αναφέρεται στο φαινόμενο ότι, σε οποιαδήποτε μέτρηση, τα άτομα που παρουσιάζουν ακραίες βαθμολογίες σε μία χρονική στιγμή, για καθαρά στατιστικούς λόγους πιθανότατα θα έχουν λιγότερο ακραίες βαθμολογίες την επόμενη φορά που θα εξεταστούν.

ουσία).<sup>22</sup> Άλλο σημαντικό παράγοντα που καθορίζει την αποτελεσματικότητα αποτελεί το στοιχείο του νεωτερισμού: οι νέες θεραπείες είναι πάντα αποτελεσματικότερες από τις παλιές.<sup>14</sup> Αναφέρεται εδώ η επίδραση του ονόματος του φαρμάκου, το οποίο φαίνεται να έχει τεράστια συμβολική και πρακτική σημασία· σε αναγνώριση του γεγονότος αυτού, ο οργανισμός ελέγχου τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) στις ΗΠΑ απαγορεύει τη χρήση ονομάτων που δημιουργούν υποσχέσεις και καλλιεργούν προσδοκίες –ωστόσο, η κυκλοφορία φαρμάκων με ονόματα που υπαινίσσονται δράσεις πολύ περισσότερες από τις φαρμακολογικά γνωστές δεν είναι σπάνια.<sup>14</sup> Πάνω από όλα όμως, η αποτελεσματικότητα του placebo εξαρτάται από την πληροφόρηση που παρέχει ο ιατρός. Όσο περισσότερο πεισθεί και πείσει ο ιατρός τον ασθενή για την ισχύ της θεραπείας που του προτείνει, τόσο αποτελεσματικότερο θα είναι το placebo. Με άλλα λόγια, ο ιατρός που περιφρονεί το φαινόμενο placebo δεν θα το παρατηρήσει ποτέ.<sup>1</sup> Για τον ίδιο ίσως λόγο, εάν το «διπλό-τυφλό» μιας μελέτης καταργηθεί εκ μέρους του ιατρού (ακόμη και εάν ο ασθενής δεν το πληροφορηθεί), το placebo θα έχει μικρότερη αποτελεσματικότητα.<sup>1</sup> Είναι άλλωστε γνωστό ότι πλήθος «αποτελεσματικών» θεραπειών εμφάνιζαν σημαντικά ποσοστά αποτελεσματικότητας, ενόσω διατηρούνταν η πίστη των ιατρών σε αυτές· εντούτοις, όταν αποδεικνυόταν με μελέτες η έλλειψη θεραπευτικής δράσης εκ μέρους τους, η αποτελεσματικότητά τους ελαττωνόταν κατακόρυφα. Τούτο οδήγησε τον επιφανή Γάλλο ιατρό του 19ου αιώνα A. Trousseau<sup>23</sup> (κατ' άλλους, τον W. Osler),<sup>21</sup> να υποστηρίξει, μεταξύ σοβαρού και αστείου, ότι οι νέες θεραπείες πρέπει να χρησιμοποιούνται «το συντομότερο δυνατό, όσο ακόμη έχουν ισχύ».<sup>21,23</sup>

Το πεδίο δράσης του placebo είναι ευρύτατο. Αντίθετα με ό,τι πιστευόταν για καιρό, κάθε άτομο μπορεί να ανταποκριθεί στη χορήγηση placebo. Κανένα στοιχείο δεν μπορεί να προβλέψει την απάντηση στο placebo – ούτε η ηλικία, ούτε το νοητικό επίπεδο, το φύλο, η φυλή, η θρησκεία, εκπαίδευση ή κοινωνική τάξη.<sup>1,8</sup> Το μόνο χαρακτηριστικό που φαίνεται απαραίτητο είναι η ύπαρξη ώριμων και άθι-

κτων ανωτέρων γνωστικών λειτουργιών, καθώς το φαινόμενο placebo δεν υπάρχει στους κωματώδεις ασθενείς, ενώ είναι αμελητέο στα νεογνά και στους βαριά ανοϊκούς ασθενείς.<sup>1</sup>

Σημειώνεται εδώ ότι, παρά τις ευρύτατα διαδεδομένες αντιλήψεις περί του αντιθέτου, δεν υπήρξε επιτυχής απόπειρα να ταυτοποιηθεί κάποια προσωπικότητα που μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης της αποτελεσματικότητας του placebo.<sup>13,14</sup> Υποστηρίζεται επίσης συχνά ότι οι ανταποκρινόμενοι στο placebo δεν έχουν πραγματική οργανική παθολογία· σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, μια προκαταρκτική φάση μελέτης με placebo, η οποία θα αποκλείει από την κυρίως μελέτη τα ανταποκρινόμενα σε αυτό άτομα, θα έπρεπε να μηδενίσει τα ποσοστά ανταπόκρισης στο placebo κατά τη δεύτερη φάση, κάτι που όμως δεν παρατηρείται.<sup>19</sup> Επίσης, άτομα που δεν απαντούν στο placebo σε μια δεδομένη στιγμή μπορεί να απαντήσουν σε μια άλλη.<sup>13</sup> Παρόλο που οι μελέτες της δράσης του placebo σταθερά αντικρούουν αυτούς τους μύθους, μια πρόσφατη μελέτη που έγινε σε νοσηλευτές υπέδειξε ότι 62% αυτών πίστευαν ότι υπάρχουν συγκεκριμένες προσωπικότητες που απαντούν στο placebo, ενώ 17% ότι η χρήση του placebo μπορεί να διαφοροποιήσει μεταξύ οργανικών και λειτουργικών νόσων.<sup>24</sup>

### Μορφές

Το placebo μπορεί να λάβει κάθε είδους μορφή: φαρμακευτική ουσία με όλες τις δυνατές οδούς χορήγησης· φυσικοθεραπεία· ακόμη και ψυχοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση.<sup>1</sup> Η επέμβαση στην έσω μαστική αρτηρία για την αντιμετώπιση της στηθάγχης, στα μέσα της δεκαετίας του 1950 αποτελεί κλασικό και διδακτικό παράδειγμα: Κατά την περίοδο εκείνη εμφανίστηκαν ενθουσιώδεις αναφορές για την αποτελεσματικότητα της απολίνωσης της έσω μαστικής αρτηρίας, η οποία θεωρούνταν ότι αύξανε την αιματική ροή στις στεφανιαίες αρτηρίες, βελτιώνοντας τη στεφανιαία νόσο. Εκατοντάδες ασθενών υποβλήθηκαν στην εγχείρηση, με ποσοστά υποκειμενικής βελτίωσης 75–91%. Όταν όμως, εξαιτίας αμφισβητήσεων για ανατομικούς λόγους, η

επέμβαση υποβλήθηκε σε διπλή-τυφλή σύγκριση με «προσποιοτή» διαδικασία, βρέθηκε ότι η δεύτερη είχε την ίδια αποτελεσματικότητα, διαπιστούμενη ακόμη και με το αντικειμενικό κριτήριο της δοκιμασίας κόπωσης.<sup>8,13,15</sup>

Διακρίνονται δύο είδη placebo: τα γνήσια και τα μη γνήσια. Τα πρώτα αντιστοιχούν σε αδρανείς ουσίες (π.χ. φυσιολογικός ορός), ενώ τα δεύτερα αποτελούν ουσίες ή θεραπείες με θεωρητική αλλά μη αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, ή ακόμη ουσίες αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας που όμως χρησιμοποιούνται σε υποθεραπευτικές δόσεις ή σε νόσους για τις οποίες δεν έχουν ένδειξη.<sup>1,8</sup> Αν αναλογιστούμε ότι στην καθημερινή πρακτική τα αντικαταθλιπτικά δεν χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 4 εβδομάδες παρά μόνο από ένα τρίτο των ασθενών, και η αναγραφόμενη δοσολογία τους είναι ανεπαρκής στα δύο τρίτα των περιπτώσεων, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι πολύ συχνά χρησιμοποιούνται ως μη γνήσια placebo.<sup>1</sup> Παρομοίως, η καταχρηστική εφαρμογή αγγειοδιασταλτικών των εγκεφαλικών αγγείων για ενδείξεις, στις οποίες η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει αποδειχθεί.<sup>1</sup>

### Χαρακτηριστικά

Οι ουσίες placebo έχουν φαρμακολογικό προφίλ με όλη την έννοια της λέξης: εμφανίζουν σχέση δόσης-αποτελεσματικότητας, peak effect και φαινόμενα συσσώρευσης,<sup>8,14,21</sup> σε μακρόχρονη χρήση επιφέρουν φαινόμενα ανοχής, και επί διακοπής είναι δυνατό να παρατηρηθεί στερεοτικό σύνδρομο.<sup>1,8,14</sup> Μπορεί επίσης να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>1</sup> – μάλιστα, σε διπλές-τυφλές μελέτες συχνά οι ασθενείς που λαμβάνουν placebo αναφέρουν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με εκείνους που λαμβάνουν τη δραστική ουσία.<sup>7</sup> Η επωφελής δράση τους δεν περιορίζεται στα «λειτουργικά» ή ψυχοσωματικά νοσήματα.<sup>1</sup> Δεν είναι αποκλειστικά υποκειμενική, αλλά μπορεί να επιφέρει θεραπευτικές αλλαγές και σε αντικειμενικά παρατηρήσιμους δείκτες. Παράδειγμα, η δράση τους στην καρδιακή λειτουργία, την υπερλιπιδαιμία, την επούλωση των τραυμάτων, ακόμη και στην επιβίωση των καρκινοπαθών.<sup>1,4</sup> Η αποτελεσματικότητά του placebo εμφα-

νίζεται γενικά πιο γρήγορα από αυτή του «ειδικού» παράγοντα, π.χ. στην κατάθλιψη, και μπορεί να έχει διάρκεια.<sup>1,15</sup> Η χρονιότητα της νόσου επίσης δεν παίζει ρόλο: τα placebo είναι εξίσου αποτελεσματικά σε οξείες και χρόνιες καταστάσεις. Όμως, σε ορισμένους χρόνιους ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε πολυάριθμες θεραπείες χωρίς αποτέλεσμα, το placebo επίσης είναι αναποτελεσματικό (φαινόμενο που χαρακτηρίζεται ως "placebo sag").<sup>1</sup>

### Μηχανισμός δράσης του placebo

Μια από τις πιο διαδεδομένες ερμηνείες του φαινομένου placebo είναι αυτή της εξαρτημένης μάθησης.<sup>8,9,13,25</sup> Ο ίδιος ο Pavlov περιέγραψε, εκτός από την εξαρτημένη μάθηση, και το εξαρτημένο φαινόμενο placebo: οι σκύλοι του εμφάνιζαν δράσεις τύπου μορφίνης όταν τοποθετούνταν στο χώρο όπου την είχαν προηγουμένως λάβει.<sup>25</sup> Παρομοίως, υπάρχουν ενδείξεις ότι και στον άνθρωπο μπορεί να δημιουργηθεί μια εξαρτημένη απάντηση placebo: το νοσοκομείο, ο ιατρός, το φάρμακο ή ακόμη το τελετουργικό της εξέτασης μπορεί, συσχετιζόμενα με μια παρελθούσα ικανοποιητική εμπειρία, δηλαδή με μια αποτελεσματική θεραπεία, να πυροδοτήσουν μια εξαρτημένη απάντηση placebo,<sup>14,25</sup> και το αντίστροφο, οι προηγούμενες αναποτελεσματικές εμπειρίες μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα ενός δραστικού παράγοντα.<sup>26</sup> Για το λόγο αυτό, η προηγούμενη εμπειρία του ασθενούς με διάφορες θεραπείες μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της παρούσας θεραπείας (εξ ου και το "placebo sag").<sup>25</sup>

Παρόλο που η εξαρτημένη μάθηση παίζει αναμφισβήτητο ρόλο στο φαινόμενο placebo, δεν εξηγεί κάποια σημαντικά χαρακτηριστικά του: το placebo είναι συχνά αποτελεσματικό από την πρώτη κιόλας χορήγηση· επίσης, η κινητοποίηση (motivation) του ασθενούς μπορεί να αναστρέψει το παρατηρούμενο αποτέλεσμα.<sup>25</sup> Τα κενά αυτά έρχεται να καλύψει μια γνωσιακή θεωρία για τη δράση του placebo, αυτή της «προσδοκίας ανταπόκρισης»: σύμφωνα με αυτήν η προσδοκία του ασθενούς –δηλαδή η επιθυμία του για θεραπεία, το αποτέλεσμα που περιμένει, αλλά και η εμπιστοσύνη του προς το θεραπευτή– εί-

ναι εκ των ων ουκ άνευ για την αποτελεσματικότητα του placebo. Με άλλα λόγια, το φαινόμενο placebo παρατηρείται κυρίως εάν ο ασθενής το περιμένει. Οι προσδοκίες γενικά αντικατοπτρίζουν τις γνώσεις σχετικά με το θεραπευτικό παράγοντα, τις συνθήκες υπό τις οποίες αυτός χορηγείται, και την υπό θεραπεία πάθηση.<sup>14</sup> Μπορούν να καλλιεργηθούν με λεκτικά μηνύματα αλλά και από χαρακτηριστικά του θεραπευτικού σκηνικού και πλαισίου.<sup>9,11,13,15,25,27</sup>

Μια τρίτη υπόθεση ερμηνεύει κάθε θεραπευτική δράση του placebo ως απλή αγχολυτική δράση. Η υπόθεση αυτή προέρχεται κυρίως από τη μελέτη της αποτελεσματικότητας του placebo στη θεραπεία του πόνου: η δράση placebo είναι πιο έντονη σε κλινικές μελέτες πόνου, όπου η συναισθηματική συνιστώσα του πόνου είναι μεγαλύτερη, παρά σε μελέτες πρόκλησης πόνου υπό συνθήκες εργαστηρίου.<sup>15</sup> Αναφέρεται επίσης ότι τα placebo είναι πιο αποτελεσματικά σε αγχώδεις ασθενείς,<sup>25</sup> αν και εδώ αυτό που κυρίως έχει σημασία είναι το άγχος «κατάστασης» (state) και όχι το «ιδιοσυστασιακό» (trait) άγχος.<sup>15</sup> Πάντως, η αγχώλυση δεν ερμηνεύει το πλήρες φάσμα των εκπληκτικών θεραπευτικών δράσεων του placebo.<sup>25</sup>

Σε μια προσπάθεια συγκερασμού των ανωτέρω θεωριών, έχει προταθεί η θεωρία ότι η αναλγητική δράση του placebo μπορεί να ερμηνευθεί ως τροποποίηση της προτεραιότητας που δίνει ο εγκέφαλος στα εισερχόμενα ερεθίσματα. Είναι γνωστή για παράδειγμα η έλλειψη πόνου στους τραυματισμένους στρατιώτες μέχρι να απομακρυνθούν από το πεδίο της μάχης.<sup>25</sup> Θεωρείται ότι για να αποφύγει τις επιπτώσεις ενός έντονου πόνου στους μηχανισμούς επιβίωσης, ο εγκέφαλος μπορεί να ελαττώσει τη συνειδητή του αντίληψη. Με τον ίδιο μηχανισμό, το placebo μπορεί να οδηγεί στη μετάθεση της προτεραιότητας από τον πόνο προς μη αλγεινά ερεθίσματα· μαθημένες συμπεριφορές ή συναισθηματικοί παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία.<sup>15</sup> Η έννοια αυτή είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα, αλλά πολύ δύσκολο να εφαρμοστεί στις υπόλοιπες, πλην της αναλγησίας, δράσεις του placebo.

Στην αντίπερα όχθη, η βιολογική προσέγγιση που ξεκίνησε το 1978, όταν παρατηρήθηκε ότι η

χορήγηση ναλοξόνης ανταγωνίζεται την αναλγητική δράση του placebo, οπότε προτάθηκε ότι το τελευταίο δρα μέσω των ενδορφινών. Παρά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των σχετικών μελετών, σήμερα πιστεύεται ότι οι ενδορφίνες παίζουν κάποιο ρόλο στην αναλγητική δράση του placebo, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει άγχος.<sup>5,9,15,25</sup> Στο πλαίσιο αυτό, και σε συνδυασμό με τη θεωρία της αγχώλυσης που αναφέρθηκε πιο πάνω, διερευνάται επίσης ο ρόλος της χολοκυστοκίνης, ενός νευροπεπτιδίου που βρίσκεται σε αφθονία στον εγκέφαλο. Η τελευταία εμφανίζει αγχογόνο δράση που σχετίζεται με τους μετωπιαίους λοβούς,<sup>9,11,25</sup> ενώ παράλληλα συμμετέχει στην αντίληψη του πόνου, καθώς οι ανταγωνιστές της προκαλούν αναλγησία που ίσως εμπλέκει εν μέρει το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών.<sup>11</sup> Άλλη ερμηνεία για το φαινόμενο placebo προέρχεται από παρατηρήσεις που έγιναν σε πάσχοντες από νόσο Parkinson και σχετίζεται με τη ντοπαμίνη, που ως γνωστόν εμπλέκεται στο σύστημα ανταμοιβής· συγκεκριμένα, θεωρείται ότι η απελευθέρωση της τελευταίας στον επικλινή πυρήνα μπορεί να σχετίζεται με την προσδοκία για θεραπευτική δράση, συμμετέχοντας στην εμφάνιση του φαινομένου placebo. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από κάποιες ενδείξεις, και θα μπορούσε επίσης να ερμηνεύσει τη δράση του placebo στον πόνο και την κατάθλιψη.<sup>9,28</sup> Έχουν προταθεί και άλλες οδοί που μπορεί να εμπλέκονται στο φαινόμενο placebo, οι οποίες θεωρείται ότι σχετίζονται με την αντίληψη του ερεθίσματος ως «σημαντικού» με τη θεραπευτική έννοια, προκαλώντας έτσι μεταβολές στα τελικά όργανα, π.χ. η νευροενδοκρινική και η ψυχονευροανοσολογική οδός.<sup>14</sup> Είναι άλλωστε γνωστό ότι ψυχικά και συναισθηματικά ερεθίσματα μπορούν να επηρεάσουν το ανοσολογικό σύστημα μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και τη νευροενδοκρινική έκκριση μέσω της υπόφυσης.<sup>14</sup>

Αναφέρονται, τέλος, τα μοντέλα της «ψυχογένειας»<sup>25</sup> και της «ευεργετογόνου δράσης του placebo».<sup>29</sup> Αρκετά όμοια μεταξύ τους, εμφανίζουν ενδιαφέρον καθώς εστιάζουν ιδιαίτερα στη συμμετοχή των ανωτέρων γνωστικών λειτουργιών ως προϋπόθεση για την εκδήλωση της θεραπευτικής

δράσης του placebo. Θεωρείται ότι οι τελευταίες δρουν μέσω τροποποίησης της εγκεφαλικής οργάνωσης, από την οποία προκύπτουν ψυχικές ή σωματικές μεταβολές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, μια πρόσφατη νευροαπεικονιστική μελέτη,<sup>30</sup> στην οποία συγκρίθηκαν οι μεταβολές στο μεταβολισμό της γλυκόζης κατά τη θεραπεία με placebo ή φλουοξετίνη: οι ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία οποιασδήποτε μορφής εμφάνισαν μεταβολές, οι οποίες παρουσίαζαν σημαντικές ομοιότητες μεταξύ placebo και φλουοξετίνης.

### **Ηθικά ζητήματα σχετικά με τη χρήση των placebo στην έρευνα**

Οι διπλές τυφλές ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες έχουν ως στόχο να διευκρινίσουν εάν ένα υπό εξέταση φάρμακο έχει ειδική θεραπευτική δράση. Όμως, όπως αναφέρθηκε, κάθε αγωγή μπορεί να δρα και μέσω μη-ειδικών στοιχείων που εμπεριέχει, όπως (σε μία φαρμακολογική ειδικά μελέτη) την παροχή υποστήριξης, την εκπαίδευση του ασθενούς για τη διαταραχή του, την πλήρη εκτίμηση, την παροχή ενός «ειδικού» θεραπευτή, την προσδοκία θεραπείας, τη δέσμευση, τον ενθουσιασμό και τη θετική στάση του θεραπευτή, την παροχή δυνατότητας για έκφραση της δυσφορίας κ.λπ.<sup>14,31</sup> Για το λόγο αυτό, το υπό εξέταση φάρμακο είναι σκόπιμο να συγκριθεί με μια ουσία που περιλαμβάνει αυτά τα «μη-ειδικά» στοιχεία (δηλαδή ένα placebo), και όχι με την απουσία θεραπείας. Με άλλα λόγια, η χρήση του placebo είναι ένας τρόπος ώστε να αφαιρεθούν τα «παράσιτα» από το «σήμα».<sup>19</sup> Μια περαιτέρω λογική για τη χρήση placebo στις μελέτες νέων σκευασμάτων είναι ότι η ενημέρωση των ασθενών για την πιθανότητα λήψης placebo, παρόλο που δεν εξαφανίζει το φαινόμενο placebo (το τελευταίο δεν εξαφανίζεται ακόμη και εάν ο ασθενής ενημερωθεί ότι λαμβάνει αδρανή ουσία),<sup>14</sup> οδηγεί σε χαμηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας και της δραστικής ουσίας σε σύγκριση με τις ανοιχτές μελέτες. Έτσι, η χορήγηση placebo αποτελεί καλή μέθοδο για την αποφυγή της υπερτίμησης της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου.<sup>32</sup>

Ο βασικός αντίλογος στη χρήση των placebo συσίσταται στο ότι αυτή αντίκειται σε δύο βασικές αρ-

χές της ιατρικής, αυτές της ωφέλειας και της αυτονομίας. Η πρώτη, βασικός κανόνας της ιατρικής από την εποχή του Ιπποκράτη, αναφέρεται στο καθήκον του κλινικού να παρέχει την καλύτερη δυνατή θεραπεία στον ασθενή του.<sup>14</sup> Η έρευνα όμως διαφέρει από τη βέλτιστη δυνατή ατομική θεραπεία, καθώς τυπικά εμπεριέχει ένα στοιχείο αυξημένου κινδύνου. Η χορήγηση placebo μπορεί από αυτή την άποψη να θεωρηθεί ανήθικη, εφόσον θέτει κάποια άτομα σε κίνδυνο προς όφελος άλλων (μελλοντικών ασθενών). Η αρχή της αυτονομίας, από την άλλη, απέκτησε ιδιαίτερη θέση στην ιατρική μόλις πρόσφατα, κατά το δεύτερο μισό του 20ου αιώνα· αναφέρεται στο δικαίωμα του ασθενούς να είναι ενημερωμένος σχετικά με τις δυνατότητες που υπάρχουν για τη θεραπεία του, καθώς και για τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα καθεμίας από αυτές, και να αποφασίζει για την υγεία του χωρίς πειθαναγκασμό. Η αρχή αυτή μπορεί να παραβιαστεί, στο βαθμό που η χρήση του placebo ενέχει κάποιο βαθμό εξαπάτησης του ασθενούς – αν και αυτό έχει εφαρμογή κυρίως όσον αφορά στη χρήση του placebo στην κλινική πράξη, και λιγότερο όσον αφορά στις ερευνητικές χρήσεις του.<sup>14</sup>

Οι ανωτέρω προβληματισμοί αναγνωρίστηκαν από τη Διακήρυξη του Helsinki, που συντάχθηκε από την Παγκόσμια Ιατρική Εταιρεία το 1975 και αποτελεί σήμερα το κύριο κείμενο αναφοράς όλης της παγκόσμιας ιατρικής κοινότητας όσον αφορά σε θέματα ηθικής κατά την έρευνα σε ανθρώπους· η Διακήρυξη αυτή συμπεριέλαβε στην 4η αναθεώρησή της το 1996 μια παράγραφο που δηλώνει ότι «σε κάθε ιατρική μελέτη κάθε ασθενής, συμπεριλαμβανομένων και αυτών της ομάδας ελέγχου, θα πρέπει να είναι βέβαιος ότι τυγχάνει της καλύτερης αποδεδειγμένης διαγνωστικής και θεραπευτικής μεθόδου».<sup>33</sup> Η κατά λέξη ερμηνεία αυτής της διακήρυξης θα υποδήλωνε ότι, εάν υπάρχει μια αποτελεσματική θεραπεία για κάποια πάθηση (όσο καλοήθης και αν είναι η τελευταία), η χρήση ομάδων ελέγχου που λαμβάνουν placebo στις μελέτες αποτελεσματικότητας νέων θεραπειών για αυτή την πάθηση είναι ανήθικη.<sup>14,34–36</sup>

Όμως η κατάσταση είναι αρκετά περίπλοκη διότι, για τους λόγους που αναφέρθηκαν πιο πάνω, οι

διπλές-τυφλές ελεγχόμενες με placebo μελέτες δεν είναι εύκολο να υποκατασταθούν εντελώς στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας νέων φαρμακευτικών αγωγών. Μια εναλλακτική λύση αποτελούν οι μελέτες ισοδυναμίας, που έχουν ως στόχο να αποδείξουν ότι η νέα θεραπεία είναι ισοδύναμη (δηλαδή όχι χειρότερη) από ό,τι μια ήδη υπάρχουσα αποτελεσματική θεραπεία. Δυστυχώς, το να δειχθεί ότι δύο θεραπείες είναι εξίσου αποτελεσματικές δεν αποδεικνύει ότι είναι και οι δύο αποτελεσματικές – μπορεί κάλλιστα και οι δύο θεραπείες να ήταν αναποτελεσματικές στη συγκεκριμένη μελέτη. Το συμπέρασμα ότι η νέα θεραπεία είναι αποτελεσματική μπορεί λοιπόν να συναχθεί μόνο εάν θεωρηθεί ότι η ήδη υπάρχουσα θεραπεία ήταν αποτελεσματική στη συγκεκριμένη μελέτη, δηλαδή ότι η τελευταία ήταν πιο αποτελεσματική από ένα placebo. Αυτό όμως είναι προβληματικό, δεδομένου ότι 1/3 έως 1/2 των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών αποβαίνουν αρνητικές ακόμη και όταν η «κλασική» θεραπεία είναι αποδεδειγμένα αποτελεσματική<sup>14,37</sup> – για παράδειγμα, τα αντικαταθλιπτικά πολύ συχνά (στις μισές περίπου μελέτες) δεν επιδεικνύουν αποτελεσματικότητα ανώτερη του placebo.<sup>19,37</sup> Επιπλέον, οι μελέτες αυτού του τύπου έχουν σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα: είναι πολύ δύσκολο να επιλεγεί ένα κριτήριο μη-κατωτερότητας σε φάρμακα που έχουν μικρό μέγεθος επίδρασης, όπως στη σχιζοφρένεια, ενώ επίσης το συνεπαγόμενο μέγεθος πληθυσμού που απαιτείται για την ανεύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών είναι πολύ μεγάλο.<sup>37</sup> Έτσι, τέτοιες μελέτες μπορεί να οδηγήσουν στην έγκριση φαρμάκων που είναι αναποτελεσματικά ή έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, και άρα έχουν ως αποτέλεσμα ότι, τελικά, εκθέτουν περισσότερους ασθενείς σε πιθανώς αναποτελεσματικές ή επικίνδυνες ουσίες, σε σύγκριση με τις ελεγχόμενες με placebo διπλές-τυφλές μελέτες.<sup>14,35</sup> Οι μελέτες ισοδυναμίας πάντως μπορεί να είναι πολύ πληροφοριακές σε καταστάσεις όπως ο καρκίνος, οι λοιμώξεις και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, αρκεί να υπάρχει επαρκής ευαισθησία της μεθόδου εκτίμησης. Γενικά, είναι αξιόπιστες όταν το μέγεθος της επίδρασης είναι μεγάλο και η διακύμανση μεταξύ μελετών μικρή, και όταν η ουσία ελέγχου (η «δραστική» ουσία) έχει αποδείξει με

επαρκή σταθερότητα την αποτελεσματικότητά της έναντι του placebo.<sup>14</sup>

Μελέτες ανωτερότητας, από την άλλη, δηλαδή μελέτες στις οποίες ένα νέο φάρμακο καλείται να αποδείξει την ανωτερότητά του έναντι μιας προϋπάρχουσας ουσίας, θα αντιμετώπιζαν πολλά από τα προβλήματα των μελετών ισοδυναμίας. Όμως, είναι εντελώς αδύνατες: για στατιστικούς λόγους, θα ήταν απαγορευτικά ακριβό να σχεδιαστεί μια μελέτη ικανής ισχύος ώστε να ανιχνεύσει διαφορές μεταξύ δύο δραστικών ουσιών (λόγω του προαναφερθέντος μικρού μεγέθους επίδρασης).<sup>34</sup>

Επομένως, μια αυστηρή ερμηνεία της διακήρυξης του Helsinki θα είχε ως αποτέλεσμα την υποβάθμιση των κλινικών μελετών. Από την άλλη, θα δημιουργούσε νέα ηθικά προβλήματα καθώς η στάση αυτή δεν λαμβάνει υπόψη την ελεύθερη βούληση των ίδιων των ασθενών που, για τους δικούς τους λόγους, μπορεί να επιλέγουν να συμμετέχουν σε τέτοιου είδους μελέτες – δηλαδή, την αρχή της αυτοδυναμίας.<sup>14</sup>

Μία λύση στο πρόβλημα θα ήταν η ανεύρεση και η συμμετοχή σε μελέτες αποτελεσματικότητας μόνο ατόμων που δεν ανταποκρίνονται στο placebo. Για παράδειγμα, στην κατάθλιψη, έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς που έχουν αρνητική τη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη έχουν εξαιρετικά χαμηλή ανταπόκριση στο placebo. Δυστυχώς, επειδή αυτοί οι ασθενείς αποτελούν μικρό μόνο ποσοστό των εξωτερικών ασθενών με κατάθλιψη, οι δυνατές εφαρμογές αυτής της λύσης σε μελέτες που αφορούν σε τέτοιους ασθενείς είναι περιορισμένες.<sup>19</sup> Αντίστοιχα, θα μπορούσε να συμμετέχουν μόνο ασθενείς με χρόνια ή βαριά κατάθλιψη, μια και έχει βρεθεί ότι η χρονιότητα και η βαρύτητα της κατάθλιψης επηρεάζουν σταθερά αρνητικά την ανταπόκριση στο placebo.<sup>19</sup> Όμως, αυτό εισάγει μια νέα μεροληψία «επιλογής» (selection bias) από την έλλειψη κατάλληλης τυχαιοποίησης των ασθενών.<sup>38</sup> Μια τελευταία λύση που έχει προταθεί για να ελαττωθεί το φαινόμενο placebo σε μελέτες κατάθλιψης είναι να προστεθεί μια απλή-τυφλή φάση εισαγωγής διάρκειας 1–2 εβδομάδων, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς θα λαμβάνουν placebo. Δυστυχώς, δεν λειτουργεί: οι περισσότεροι ασθενείς δεν αρχίζουν



να βελτιώνονται παρά μόνο μετά την έναρξη της διπλής-τυφλής φάσης.<sup>19</sup>

Επομένως τα ηθικά προβλήματα από τη χρήση του placebo στην έρευνα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας νέων θεραπειών δεν είναι εύκολο να λυθούν άμεσα· αυτό όμως δεν σημαίνει ότι δεν μπορεί να γίνει προσπάθεια για την ελαχιστοποίησή τους. Ο κύριος προβληματισμός, όπως αναφέρθηκε, είναι ότι τέτοιες μελέτες θέτουν τον ασθενή που λαμβάνει το placebo σε αυξημένο κίνδυνο. Άρα, η ηθικότητα μιας τέτοιας μελέτης εξαρτάται από την ύπαρξη μιας επαρκούς «κλασικής» θεραπείας, από τη σοβαρότητα της υπό μελέτη πάθησης, και από την πιθανότητα πρόκλησης μη αναστρέψιμης βλάβης από την καθυστέρηση της θεραπείας.<sup>14</sup>

Πολλοί φορείς έχουν αναγνωρίσει αυτή τη θέση και έχουν εκδώσει οδηγίες που θεωρούν ηθική τη χρήση των placebo στις κλινικές μελέτες υπό όρους, ακόμη και εάν υπάρχει «κλασική» αποτελεσματική θεραπεία. Μια διευκρίνιση που έγινε το 2001 στη διακήρυξη του Helsinki δηλώνει ότι η χρήση του placebo θα μπορούσε να είναι ηθικά αποδεκτή, ακόμη και εάν υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία, όταν «για επαρκείς και επιστημονικά ορθούς μεθοδολογικούς λόγους η χρήση του είναι απαραίτητη για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα ή η ασφάλεια μιας προφυλακτικής, διαγνωστικής ή θεραπευτικής μεθόδου» ή όταν η υπό έρευνα μέθοδος αφορά σε «ελάσσονα πάθηση και οι ασθενείς που λαμβάνουν placebo δεν υπόκεινται σε επιπρόσθετο κίνδυνο σοβαρής ή μη αναστρέψιμης βλάβης».<sup>36</sup> Ο FDA δηλώνει επίσης ότι η χρήση του placebo είναι ανάρμοστη όταν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία η οποία είναι γνωστό ότι προλαμβάνει σοβαρές βλάβες, όπως θάνατο ή μη αναστρέψιμη νοσηρότητα στον υπό εξέταση πληθυσμό· όμως, όταν δεν υπάρχει σοβαρή βλάβη, είναι γενικά ηθική η χρήση του placebo (ακόμη και εάν αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση δυσφορίας στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου) εφόσον αυτό δεν γίνεται πειθαναγκαστικά και εφόσον οι ασθενείς είναι πλήρως ενημερωμένοι για τις διαθέσιμες θεραπείες και τις επιπτώσεις της καθυστέρησης της θεραπείας. Ο ίδιος φορέας αναφέρει

ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ελεγχόμενες με placebo μελέτες σε παθήσεις στις οποίες τα ήδη θεωρούμενα ως αποτελεσματικά φάρμακα δεν αποδεικνύονται σταθερά ανώτερα του placebo σε μεθοδολογικά επαρκείς μελέτες.<sup>35</sup>

Πώς όμως αυτά εφαρμόζονται στην περίπτωση ψυχιατρικών παθήσεων, όπως της κατάθλιψης ή της σχιζοφρένειας, όπου ως γνωστόν υπάρχει ανησυχία για τις επιπτώσεις κάθε νέου επεισοδίου στη μακροπρόθεσμη εξέλιξη της νόσου;<sup>34,39</sup> Το θέμα αυτό δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς: μία ανασκόπηση της χρήσης του placebo σε βραχείες μελέτες αντιμετώπισης της οξείας κατάθλιψης επιβεβαίωσε ότι αυτή δεν ενέχει αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας ή θνητότητας για τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν την ενεργό ουσία, όμως η οξεία κατάθλιψη δεν καλύπτει το σύνολο των περιπτώσεων, στις οποίες χρειάζεται να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα ενός νέου αντικαταθλιπτικού.<sup>14</sup> Στη σχιζοφρένεια, αναφέρεται ότι ανθεκτικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μία περίοδο χορήγησης placebo επανήλθαν ως επί το πλείστον στα αρχικά τους επίπεδα μετά την επανεισαγωγή της ενεργού αγωγής, όμως το διάστημα στο οποίο συνέβη αυτό κυμαινόταν σημαντικά.<sup>39</sup> Σημαντική λοιπόν είναι η διασφάλιση της αποφυγής μόνιμων βλαβών με παρακολούθηση των ασθενών για επαρκές χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της συμμετοχής τους στο πρωτόκολλο της μελέτης – αν μη τι άλλο τουλάχιστον για το διάστημα που προβλέπεται από το πρωτόκολλο. Αυτό δυστυχώς μπορεί επίσης να είναι προβληματικό στις ψυχιατρικές μελέτες, μια και η επιδείνωση του ασθενούς συχνά οδηγεί σε διακοπή της συμμόρφωσής του με το πρωτόκολλο της μελέτης, με αποτέλεσμα να μην είναι εύκολη η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση της υποτροπής.<sup>34</sup>

Από την άλλη όμως, τα υπάρχοντα φάρμακα που υπάρχουν για τις ψυχιατρικές παθήσεις, ιδιαίτερα για τις σοβαρότερες, απέχουν μακράν από το να θεωρηθούν «επαρκή» ως κλασικές θεραπείες, και αυτό μάλλον δικαιολογεί τη διενέργεια διπλών-τυφλών, ελεγχόμενων με placebo μελετών για τα νέα υπό εξέταση σκευάσματα.<sup>34</sup> Όμως, υπό προϋποθέσεις – το βασικότερο, δεν θα πρέπει να παραγνωρί-

ζεται το βίωμα των ασθενών που υφίστανται υποτροπή της συμπτωματολογίας τους όντας σε αγωγή με placebo: τέτοιου είδους πειραματισμοί είναι ηθικά απαράδεκτοι, εκτός και εάν έχουν προβλεφθεί σαφή μέτρα για την αντιμετώπιση ασθενών που εμφανίζουν επιδείνωση κατά τη διάρκεια της μελέτης.<sup>7</sup> Το placebo πρέπει να δίνεται εντός ενός πλαισίου στενής παρακολούθησης και να έχουν προβλεφθεί μέτρα ταχείας παρέμβασης σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει επιδείνωση κατά τη διάρκεια της μελέτης, έτσι ώστε ο τελευταίος να είναι κατά το δυνατόν προστατευμένος από τυχόν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της υποτροπής.<sup>34,39,40</sup> Ασθενείς δε, για τους οποίους οι συνέπειες από την έλλειψη βελτίωσης (ή την επιδείνωση) θα ήταν σοβαρές ή μη αναστρέψιμες (όπως π.χ. εάν υπάρχει υψηλός κίνδυνος αυτοκτονίας) δεν θα πρέπει να συμμετέχουν σε τέτοιες μελέτες.<sup>7</sup> Τέλος, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένοι για τη φύση της μελέτης, για τις διαθέσιμες θεραπείες και τις επιπτώσεις της καθυστέρησης της θεραπείας προφανώς θα πρέπει να είναι εξασφαλισμένη η ικανότητα του ασθενούς να δώσει συναίνεση μετά από πληροφόρηση και να αποκλείονται από τη μελέτη ασθενείς με ελαττωμένη ικανότητα, εκτός και εάν έχουν προβλεφθεί εναλλακτικές διαδικασίες συναίνεσης.<sup>34</sup>

Ένας σχετικά καλός συμβιβασμός θα μπορούσε να είναι η τακτική που ακολουθείται για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα: αυτά αρχικά δοκιμάζονται ως συμπληρωματική θεραπεία –κάτι που αυξάνει τον αριθμό των ασθενών που απαιτούνται για την ανάδειξη αποτελεσματικότητας, αλλά ταυτόχρονα διευκολύνει και τη στρατολόγηση ασθενών– και στη συνέχεια με διπλές-τυφλές μελέτες είτε (α) σε σύγκριση προς υπο-θεραπευτική δόση του φαρμάκου (κάτι που θεωρείται ότι αναστέλλει τις μείζονες γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις, επιτρέποντας όμως την εμφάνιση αύρας ή εστιακών κρίσεων, και άρα ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο), είτε (β) ελεγχόμενες με placebo σε προεγχειρητικούς ασθενείς, έτσι ώστε οι επιπτώσεις από τη λήψη μιας αναποτελεσματικής αγωγής να είναι κατά το δυνατόν βραχυπρόθεσμες. Κατ' αντιστοιχία, έχει προταθεί ότι οι νέες θεραπείες σε διπολικούς ασθενείς θα μπορούσαν αρχικά να

μελετώνται ως συμπληρωματική αγωγή, και στη συνέχεια σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς νοσηλευόμενους, σε οξεία φάση μανίας ή ταχείας εναλλαγής φάσεων, κατά τρόπο ώστε να μεγιστοποιείται το θεραπευτικό αποτέλεσμα στο συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με την καλύτερη δυνατή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της μελέτης.<sup>40</sup>

## Επίλογος

Ως παράδειγμα των σχέσεων σώματος-ψυχής, το φαινόμενο placebo προσφέρει μοναδικές ευκαιρίες για τη μελέτη της αλληλεπίδρασης περιβαλλοντικών, ψυχικών και εγκεφαλικών διεργασιών.<sup>14</sup> Η κατανόησή του λοιπόν είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εμπάθυνση των γνώσεών μας όχι μόνο στη φαρμακολογία, αλλά και σε κάθε τομέα της θεραπευτικής τέχνης.<sup>1,25</sup> Η αναγνώριση του γεγονότος ότι υπάρχει ένα μέρος δράσης placebo σε κάθε θεραπεία και η εστίαση του ενδιαφέροντος στις μη ειδικές επιδράσεις της ιατρικής φροντίδας γενικά, μπορούν να παράσχουν στην ιατρική μια μοναδική ικανότητα επιστημονικής διερεύνησης και επέκτασης των θεραπευτικών διαδικασιών εντός ενός ευρύτερου βιοψυχοκοινωνικού πλαισίου. Οι ιατροί μπορούν να μάθουν πως να χρησιμοποιούν αυτές τις μη ειδικές επιδράσεις –που εν πολλοίς συνίστανται στη φύση της σχέσης τους με τον ασθενή<sup>14</sup> με ηθικά αποδεκτό, όχι παραπλανητικό, τρόπο. Οι ψυχολογικές διαστάσεις της λήψης ενός φαρμάκου και το νόημα που αυτή έχει για τον ασθενή μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην έκβαση μίας ασθένειας, και υπ' αυτή την έννοια το φαινόμενο placebo μπορεί να είναι ευπρόσδεκτο, προσθέτοντας στη βιολογική θεραπεία και αλληλεπιδρώντας με αυτή.<sup>14</sup> Η υπενθύμιση αυτή είναι χρήσιμη στη σύγχρονη εποχή, όπου η έμφαση στη βιοχημική παράδοση κινδυνεύει να αμελήσει τις ψυχοκοινωνικές διαστάσεις της υγείας.

## Ευχαριστίες

*Ευχαριστούμε τον καθηγητή Ψυχιατρικής Αθανάσιο Καράβατο για τη βοήθειά του στη συγγραφή αυτού του άρθρου.*

# The PLACEBO effect: Definition, theories of action, ethical considerations

Ch. Andreou,<sup>1,2</sup> V.P. Bozikas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece,

<sup>2</sup>Hellenic Centre for Mental Health and Research, Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2008, 19:153–164

The placebo effect (from latin placere=to please), i.e. the nonspecific psychological therapeutic effects of a substance or procedure, remains one of the biggest challenges encountered by modern medicine, as a therapeutic means with unquestionable and yet unappreciated, global and yet uncontrollable, efficacy. The history of medicine largely intersects the history of placebo effect, as the first scientifically proven non-placebo drug only appeared in the 17th century. Today, placebos have themselves become an object of investigations aiming to clarify the mechanisms of mind-body interactions. Moreover, placebos occupy an important place as methodological tools in modern medical research; randomized double-blind, placebo-controlled studies have been established as the golden standard in the evaluation of new therapies. However, the use of placebos raises a number of important ethical issues, as it comes in contrast to the two most basic principles of medicine, beneficence and autonomy. Therefore, the use of placebos in clinical research should always include measures that ensure minimization of any risk associated with delay of active treatment, as well as preservation of the patients' interests. In clinical practice, physicians should be aware of psychological dimensions of treatment, of the meaning that the patient ascribes to it, as well as of the influence of the doctor-patient relationship, so that they can use these beneficial nonspecific (i.e. placebo) effects of treatment in the best interest of their patients.

**Key words:** Placebo, ethics, pharmacology.

## Βιβλιογραφία

- Godfroid IO. L' effet placebo: une gifle a la science? *Ann Med Psychol* 1997, 155:436–443
- Oh VM. The placebo effect: can we use it better? *BMJ* 1994, 309:69–70
- Shapiro AK, Shapiro E. *The powerful placebo: From ancient priest to modern physician*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1997
- Macedo A, Farre M, Banos JE. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2003, 59:337–342
- Kradin RL. The placebo response: its putative role as a functional salutogenic mechanism of the central nervous system. *Perspect Biol Med* 2004, 47:328–338
- Leber P. The use of placebo control groups in the assessment of psychiatric drugs: an historical context. *Biol Psychiatry* 2000, 47:699–706
- Emilien G, Maloteaux JM, Seghers A et al. Use of a placebo in clinical trials. *Eur Psychiatry*. 1998, 13:254–263
- Margo CE. The placebo effect. *Surv Ophthalmol* 1999, 44:31–44
- Klosterhalfen S, Enck P. Neurophysiology and psychobiology of the placebo response. *Curr Opin Psychiatry* 2008, 21:189–195
- Waring D. Paradoxical drug response and the placebo effect: a discussion of Grunbaum's definitional scheme. *Theor Med Bioeth* 2003, 24:5–17
- Benedetti F, Amanzio M, Casadio C et al. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 1997, 71:135–140
- Hahn RA. The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med* 1997, 26:607–611
- Heeg MJ, Deutsch KF, Deutsch E. The placebo effect. *Eur J Nucl Med* 1997, 24:1433–1440
- Papakostas YG, Daras MD. Placebos, placebo effect, and the response to the healing situation: the evolution of a concept. *Epilepsia* 2001, 42:1614–1625
- Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol* 1997, 52:109–125
- McQuay H, Carroll D, Moore A. Variation in the placebo effect in randomised controlled trials of analgesics: all is as blind as it seems. *Pain* 1996, 64:331–335
- Moore A, Collins S, Carroll D et al. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997, 70:193–201

18. Roberts AH, Kewman DG, Mercier L et al. The power of nonspecific effects in healing: implications for psychosocial and biological treatments. *Clin Psychol Rev* 1993, 13:375-391
19. Khan A, Brown WA. The placebo enigma in antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2001, 21:123-125
20. de Craen AJ, Tijssen JG, de Gans J et al. Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol* 2000, 247:183-188
21. Welch JS. Ritual in western medicine and its role in placebo healing. *J Religion Hth* 2003, 42:21-32
22. Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007, 190:287-292
23. Benson H. The nocebo effect: history and physiology. *Prev Med* 1997, 26:612-615
24. Berthelot JM, Maugars Y, Abgrall M et al. Interindividual variations in beliefs about the placebo effect: a study in 300 rheumatology inpatients and 100 nurses. *Joint Bone Spine* 2001, 68:65-70
25. Godfroid IO, Placebo II. Psychiagenie et hypothese de l'organisation cerebrale. *Ann Med Psychol* 1998, 156:108-114
26. Flaten MA, Simonsen T, Waterloo K et al. Pharmacological classical conditioning in humans. *Human Psychopharmacol* 1997, 12:369-377
27. Vase L, Robinson ME, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation *Pain* 2003, 105:17-25
28. de la Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2002, 25:302-306
29. Smith DF. Functional salutogenic mechanisms of the brain. *Perspect Biol Med* 2002, 45:319-328
30. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002, 159:728-737
31. Temple RJ. Implications of effects in placebo groups. *J Natl Cancer Inst* 2003, 1:95:2-3
32. Nash JM, Holroyd KA, Rokicki LA, Kvaal S, Penzien DB. The influence of placebo awareness on stimulant drug response in a double-blind trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, 161:213-221
33. World Medical Association. Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997, 277:925-926
34. Lavori PW, Sugarman J. Placebo revisited. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 101:173-175
35. Young SN, Annable L. The ethics of placebo in clinical psychopharmacology: the urgent need for consistent regulation. *J Psychiatry Neurosci* 2002, 27:319-321
36. Carpenter WT Jr, Appelbaum PS, Levine RJ. The Declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003, 160:356-362
37. Laughren TP. The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *Eur Psychiatry* 2001, 16:418-423
38. Hrobjartsson A. The uncontrollable placebo effect. *Eur J Clin Pharmacol* 1996, 50:345-348
39. Wyatt RJ, Henter ID, Bartko JJ. The long-term effects of placebo in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999, 46:1092-1105
40. Kaufman KR. Comparative bioethics in bipolar and epilepsy research. *Seizure* 2002, 11:51-56

---

Αλληλογραφία: Χρ. Ανδρέου, Αλ. Σβώλου 57, Θεσσαλονίκη 546 21, Greece  
Τηλ.: 694 668 2412  
e-mail: chrandre@auth.gr