

## **Placebo jako problem etyczny przy ocenie badań klinicznych**

*Stefan Raszeja, Janina Suchorzewska*

W badaniach nowych leków placebo stało się nieomal standardem. Zasady dopuszczające jego stosowanie u ludzi wywodzą się z Deklaracji Helsińskiej, uzupełnianej dyrektywami Unii Europejskiej i Światowej Organizacji Zdrowia. W uznaniu korzyści wynikających ze stosowania placebo w uzupełnieniach tych poszerzono jego dopuszczalność również do przypadków, w których istnieje skuteczne leczenie. Nadal jednak pozostają ograniczenia w dopuszczalności stosowania placebo opierające się na przesłankach naukowej niezbędności oraz ochronie pacjenta przed ryzykiem związanym z jego stosowaniem. Te ogólnikowe zalecenia w zakresie dopuszczalności placebo powodują, że działające komisje bioetyczne świadome wagi problemu muszą podejmować trudne i odrębne decyzje w każdym projekcie badawczym. Choć komisje bioetyczne mają przede wszystkim opiniować badanie pod względem poprawności etycznej, to przedmiotem rozważań komisji musi być również ocena uzasadnienia naukowego zastosowania placebo.

Zadaniem komisji jest więc rozważenie w każdym przypadku:

- czy zastosowanie placebo jest rzeczywiście niezbędne z uwagi na przesłanki naukowe?
- czy nie zagraża wystąpieniem niebezpiecznych powikłań?
- czy informacja jaką otrzymuje uczestnik badania jest rzetelna, wyczerpująca i zrozumiała?

### **Ocena niezbędności zastosowania placebo**

Ustalenie niezbędności zastosowania placebo z punktu widzenia naukowego nie jest sprawą łatwą. Szeroko zbadany psychosomatyczny efekt placebo podważa w istotny sposób jego znaczenie jako złotego standardu w badaniach klinicznych. Zastrzeżenia dotyczą więc obiektywizacji badań. Przykładów oddziaływania samego placebo jest wiele. Podane choremu cierpiącemu na bóle pooperacyjne placebo może przynieść ulgę w 30-40% podczas, gdy morfina znosi te bóle w 80-90%. Wyleczenie choroby wrzodowej żołądka w grupie chorych, u których zastosowano placebo uzyskano u 60%, a w chorobie wieńcowej poprawa wystąpiła u 30% chorych. Czy można więc uznać za w pełni wiarygodne wyniki badanego leku w odniesieniu do grupy kontrolnej, którą stanowi grupa otrzymująca place-

bo? Podobne wątpliwości w uzasadnieniu naukowej przydatności placebo nasuwają się, gdy badania mają ustalić wpływ badanego leku w porównaniu z placebo na zapobieganie powikłaniom samej choroby.

### **Ustalenie ryzyka związanego z zastosowaniem placebo**

Ustalenie ryzyka, na które mogą być narażeni uczestnicy eksperymentu, należy do podstawowych zasad obowiązujących przy badaniach zarówno poznawczych jak i leczniczych podejmowanych u ludzi. Tymczasem niejednokrotnie napotyka się na znaczne trudności w wyważeniu korzyści i ryzyka wynikającego z projektu badawczego. Szczególne zastrzeżenia budzą badania nad nowymi lekami z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z użyciem placebo przy istniejących skutecznych lekach. Myślą przewodnią zastrzeżeń etycznych jest zabezpieczenie grupy kontrolnej pacjentów (probandów) przed skutkami wynikającymi z zaniechania leczenia. Tymczasem można przyjąć, że grupa kontrolna jest zwykle gorzej leczona lub w ogóle nie leczona. Firmy farmaceutyczne oferujące możliwości wielośrodkowych badań klinicznych nad lekami jeszcze nie dopuszczonymi do obrotu stawiają wymagania ścisłego przestrzegania określonych zasad metodologicznych, które nie zawsze mogą być zaakceptowane. Należą do nich: poprzedzenie rozpoczęcia badań klinicznych wielodniowym okresem powstrzymania się od stosowania jakichkolwiek leków oraz długotrwałe przyjmowanie placebo zamiast leku aktywnego.

Większość tych badań dotyczy nowych leków mających zastosowanie w chorobach, w których współczesna medycyna dysponuje szeroką gamą środków farmakologicznych. Wynika to z potrzeby poszukiwania doskonalszych leków. Takie były przesłanki rozszerzenia pierwotnego założenia Deklaracji Helsińskiej o dopuszczalności placebo jedynie w sytuacjach, w których nie istnieje skuteczne leczenie.

Do Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy AMG wpływają wnioski dotyczące nowych leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego, leków psychotropowych, a nawet leków przeciwastmatycznych, w których planuje się analizę efektu aktywnego leku w stosunku do placebo a nie do leków powszechnie stosowanych w tych chorobach. Zaniechanie leczenia i zastosowanie placebo w tych przykładowo przytoczonych chorobach stanowi duże ryzyko wystąpienia groźnych powikłań, nawet w granicznym nadciśnieniu czy depresji endogennej o słabym nasileniu. Poważne wątpliwości nasuwają badania nowych leków przeciwbólowych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Jeżeli w protokole tych badań nie uwzględniono możliwości zastosowania tzw. leku ratowniczego, wnioski takie

z uwagi na narażenie chorego na poważne cierpienia powinny być przez Komisję odrzucane.

### **Ocena informacji dla uczestnika badania**

Informacja i świadomie wyrażona zgoda uczestnika badań stanowi podstawową zasadę poszanowania autonomii pacjenta. W badaniach z zastosowaniem placebo występuje szczególnie nasilony konflikt interesów, który może znajdować odbicie w treści informacji. W interesie sponsora i badacza jest włączenie największej ilości uczestników (probandów), co w konsekwencji prowadzi do pomniejszenia znaczenia ryzyka związanego ze stosowaniem placebo. Wyrazem tego jest używanie mylących określeń placebo, takich jak: nieswoisty lek, substancja nieczynna lub obojętna, itp. Czy rzeczywiście pacjenci i ich rodziny (w tym ostatnim przypadku chodzi o dzieci i osoby ubezwłasnowolnione) uzyskują właściwą wiedzę o istocie metody stosującej placebo? Czy rzeczywiście akceptują możliwość otrzymywania przez okres próby, przeważnie około 6 tygodni, obojętnej substancji? Czy informacja z całą pewnością wyjaśnia, co oznacza substancja obojętna lub jeszcze bardziej mylące określenie „lek obojętny”? Informacje takie zawierające mylące lub niezrozumiałe określenia winny być rygorystycznie korygowane przez komisje bioetyczne, a nawet stanowić podstawę do odrzucenia projektu.

Profesor Bilikiewicz w swoim artykule w „Psychiatrii Polskiej” uznał, że stosowanie placebo u niektórych chorych można nazwać „oszustwem dokonywanym w majestacie prawa i wymogów metodologii nauki”.

### **Materiał własny**

Do Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 2005-2008 wpłynęło 29 projektów badań z użyciem placebo. Większość z nich (24 projekty) dotyczyło badań nowych leków sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne i choć stanowi to zaledwie znikomy procent ogólnej ilości rozpatrywanych przez Komisję projektów, to niektóre z nich nasunęły istotne trudności w jednoznacznej ocenie bezpieczeństwa pacjentów kwalifikowanych do badań. W 23 projektach Komisja po rozważeniu uzasadnienia naukowego, stopnia ryzyka, poprawności informacji i treści zgody pacjenta wyraziła zgodę na realizację projektu badań. Największe kontrowersje budziły badania kliniczne, których rozpoczęcie związane było z wielodniowym okresem powstrzymywania się od stosowania leków w różnym stopniu zaawansowania choroby oraz długim okresem stosowania placebo. W niektórych przypadkach nasuwały się istotne trudności w jednoznacznej ocenie. Opieranie się w tym zakresie

na zaleceniach zmodyfikowanej wielokrotnie Deklaracji Helsińskiej nie jest wystarczające. Zalecenia te są zbyt ogólne, aby pozwoliły rozstrzygać jednoznacznie istniejące zastrzeżenia bądź wątpliwości. Zdaniem członków naszej komisji z punktu widzenia etycznego jest rzeczą niedopuszczalną, aby pacjent wymagający stałego leczenia przez dłuższy a nawet krótki czas pozostawał bez leczenia. Komisji nie przekonały w tych przypadkach racje metodologiczne, że ewentualny wpływ leku badanego musi być oceniany w stosunku do wyjściowych parametrów klinicznych i biochemicznych. Przy wnoszonych zastrzeżeniach na posiedzenie Komisji zapraszano głównego badacza w celu zebrania danych uzupełniających i przedstawienia stanowiska Komisji. W wyjątkowych sytuacjach przed wydaniem ostatecznej decyzji Komisja korzystała z opinii powołanych biegłych specjalistów z zakresu projektu badawczego. W dwóch przypadkach zastrzeżenia Komisji dotyczyły informacji dla pacjenta. Po przedstawieniu przez badaczy skorygowanej lub uzupełnionej informacji Komisja wydała zgodę na prowadzenie badań. Z wszystkich pięciu negatywnie początkowo zapiniowanych przez Komisję wniosków, po przeprowadzonych rozmowach z badaczami lub po wniesieniu korekty, utrzymano jedynie jedną odmowę na przedstawiony projekt badań.

Doświadczenia naszej komisji na podstawie przedstawionych przypadków wskazują, że komisje bioetyczne nie powinny ograniczać się jedynie do akceptowania lub odrzucenia projektu badawczego, ale szczegółowo wyjaśniać badaczom podejmowane decyzje, a nawet kierując się dobrem konkretnego pacjenta sugerować badaczom inne rozwiązania w realizacji danego projektu.

Reasumując należy stwierdzić, że eksperymenty na ludziach z użyciem placebo nie powinny być standardową i niemal powszechnie akceptowaną metodą. Z racji stwierdzonych działań psychosomatycznych placebo nie zapewnia bowiem pełnego uwiarygodnienia prezentowanych wyników badań. Wyważanie korzyści i ryzyka wynikającego z projektu badawczego napotyka na ogromne trudności. Uwzględnienie ryzyka, na które uczestnicy eksperymentu są narażeni, jest przecież jedną z podstawowych zasad obowiązujących przy podejmowaniu eksperymentów poznawczych lub leczniczych na ludziach.

Przytoczone przez nas wcześniej wątpliwości wskazujące na możliwość pojawienia się niebezpiecznych dla życia powikłań istniejącej u pacjenta choroby, w okresie i w wyniku podawania placebo, dowodzą, jak wielkie może być ryzyko stosowania placebo.

Dobrze się więc stało, że na walnym zgromadzeniu Światowego Stowarzyszenia Lekarzy w Edynburgu w 2000 oraz w 2002 roku w Waszyngtonie przy nowelizacji Deklaracji Helsińskiej uwzględniono również sprawę użycia placebo.

Artykuł 29 otrzymał takie brzmienie: „Korzyści, ryzyko, obciążenia i skuteczność nowej metody powinny być zbadane w porównaniu do aktualnie najlepszych metod profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych. Nie wyłącza to użycia placebo lub braku leczenia w eksperymentach, w których nie istnieją żadne sprawdzone metody profilaktyczne, diagnostyczne i terapeutyczne”. Z kolei dalsze uzupełnienia wskazują, że „badania kliniczne z użyciem placebo mogą być etycznie poprawne, nawet jeżeli znane jest skuteczne leczenie”, ale wówczas muszą być spełnione szczególne warunki (wyjątkowa niezbędnosc, łagodny stan chorobowy, brak poważnego ryzyka). Z treści tych wskazań wynika, że regułą w metodologii badawczej powinno być porównanie nowej metody z aktualnie uznaną za najlepszą, natomiast nie ma przeszkód w stosowaniu placebo w eksperymencie, gdy nie ma innych sprawdzonych metod. Z kolei w przypadkach, gdy znane jest inne skuteczne leczenie, placebo dopuszczalne jest wyjątkowo, po spełnieniu określonych warunków, m.in. braku narażenia na poważne ryzyko. W tym miejscu chcielibyśmy dodać, że powyższe dyrektywy wytyczają jedynie ogólne zasady postępowania. Badania z zastosowaniem placebo stanowią więc istotny problem dla etyków, a w szczególności dla Komisji Bioetycznych ds. Badań Naukowych, które muszą ustalić stopień ryzyka grożącego probantom, którym podaje się placebo, uznając, że lekarz-badacz nie może kierować się bardziej dobrem nauki, niż dobrem konkretnego pacjenta.

## Bibliografia

- Bilikiewicz A., *Przeciw nadużywaniu metodologii w psychiatrii*, „Psychiatria Polska” (30) 1996, s. 555-560.
- Biller-Andorno N., *The use of the placebo effect in clinical medicine-ethical blunder or ethical imperative*, „Science and Engineering Ethics” (10) 2004, s. 43-50.
- Ramsay D.S., Woods S.C., *The use and usefulness of placebo controls*, „Science” (294) 2001, s. 785.
- Raszeja S., *Stosowanie placebo*, „Gazeta Lekarska” (10) 1996, s. 39-41.
- Rybicka J., *Zmienność znaczenia placebo*, w: *Etyka w naukach medycznych*, red.: J.M. Dyrda, Śląska AM, Katowice 2003, s. 91-100.
- Singer E.A., *The Necessity and Value of Placebo*, „Science and Engineering Ethics” (10) 2004, s. 51-56.
- Smoak R., *Placebo: Its Action and Place in Health Research Today*, „Science and Engineering Ethics” (10) 2004, s. 9-13.
- Vrhovac B., *Placebo and the Helsinki Declaration – What to Do?*, „Science and Engineering Ethics” (10) 2004, s. 81-93.
- Zaborowski P., Górski A., *Informed Consent and the Use of Placebo in Poland: Ethical and Legal Aspects*, „Science and Engineering Ethics” (10) 2004, s. 167-178.