

# Kdy je placebo užitečný nástroj?

Pomyslnou třešničku na dortu konference Biosimilars 2019 představovala prezentace prof. MUDr. Cyrila Höschla, DrSc., FRCPsych., kterého není nutné čtenářům MT představovat.

„Placebem se zabývají seriózní klinické studie a výzkum, takže v současnosti je skutečně o čem hovořit,“ uvedl přednášku ředitel Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech.

## Jak vznikl termín placebo

Původně tak byli ve Francii označováni „paraziti“ předstírající zármutek na pohřbech (zpívající „placebo Domino...“), tedy simulanti předstírající zármutek, aby dostali jídlo a pítí.

## Historie placebo

Termín „placebo efekt“ poprvé použil T. C. Graves v práci Commentary on a Case of Hystero-Epilepsy with Delayed Puberty: Treated with Testicular Extract (Lancet. 1920 Dec 4;196(5075):1134–1135).

V roce 1961 Henry K. Beecher publikoval, že chirurgové-entuziasti ulevovali svým pacientům od bolesti na hrudi a od srdečních potíží víc než chirurgové-skeptici (Beecher HK. Surgery as placebo. A quantitative study of bias. 1961. JAMA. 1961 Jul 1;176:1102–1107). Téhož roku zavedl Walter Kennedy pojem nocebo, což je pojem velmi důležitý pro současnou klinickou praxi. Profesor Höschl uvedl, že čtení příbalové informace snižuje adherenci k léčbě, přičemž právě adherence je nejdůležitějším faktorem v léčbě. Proto je nutné pacientům podávat vyváženou a pravdivou informaci a rozptýlit neadekvátní obavy z nežádoucích účinků. Důkaz o škodlivosti noceba dokazuje klinická studie s finasteridem uveřejněná před 12 lety, v níž skupina mužů léčených pro benigní hyperplazii prostaty byla informována, že finasterid působí poruchy sexuální funkce. Druhá skupina tuto informaci nedostala. Výsledky byly přesvědčivé – nocebo funguje. Sexuální potíže udávalo třikrát více mužů z informované skupiny (43,6 % vs. 15,3 %;  $p = 0,03$ ) (Mondaini N et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? J Sex Med. 2007 Nov;4(6):1708–1712).

## Barva placebo

I takový detail, jako je podoba tablety, může hrát svou roli. Se žlutou pilulkou pacient spolkně „malou dávku sluníčka“ s antidepressivním působením, červená barva má energizující účinek, zelená zklidňuje úzkost, bílá díky navození mléčné iluze a zejména s označením antacidum tiší vředy i jako placebo. Platí zde také „čím víc, tím líp“ – placebo podávané čtyřikrát denně uleví více, než je-li užíváno jen dvakrát denně. Záleží i na značce, tablety s logem jsou účinnější než „generické“ placebo. Dobré názvy posilují farmakologický účinek. Sílu jména dobře znají farmaceutické společnosti, které připisují název přípravku jazykovému prostředku konkrétní země tak, aby nezněly hanlivě a nepůsobil negativní emoce. Jako příklad uvedl profesor Höschl známou Viagra, jejíž jméno nazovuje představu vitality a nezastavitelnou Niagaru sexu (Silberman S, Wired Mag. [online]. 2009-08-24).

## První „klinická studie“?

Placebo stále potřebujeme pro klinické studie, uvedl profesor Höschl. Klinická, randomizovaná a placebem kontrolovaná hodnocení totiž nejsou žádnou novinkou. V roce 1626 Jean Baptiste van Helmont uveřejnil výzvu: „Vezměme z nemocnic, táborů anebo odjinud 200 nebo 500 nebožáků, kteří mají horečky, záněty pohrudnice atd. Rozdělme je na polovinu a hodme si kostkou tak, aby jedna polovina připadla mně a druhá vám; já je budu léčit barvou a vy budete léčeni“.

a vy jim číte, jak sám uznáte za vhodné. Uvidíme, kolik každý z nás bude mít pohřbů. A necht' odměna za soupeření nebo sázku je 300 florintů složených každou stranou.“ (Van Helmont JA. Oriatrike. London: Lodowick-Loyd, 1662, s. 526.)

Text obsahuje všechny znaky klinických studií – výběr pacientů, velikost souboru, vstupní kritéria, dvě větve sledování, randomizace, testované intervence a primární cíl.

James Lind uskutečnil v roce 1747 pravděpodobně první kontrolovaný pokus, i když ještě ne prospektivně placebem – „A Treatise of the Scurvy“. Dvanáct námořníků na lodi HMS Salisbury rozdělil do šesti skupin podle způsobu



Prof. Cyril Höschl

**GEDEON RICHTER**

## TERROSA®

### Pojďme společně stavět

#### Anabolická léčba pacientů s osteoporózou

**Terrosa**  
teriparatid

Zkrácené informace o přípravku: Terrosa 20 mikrogramů/80 mikrolitrů injekční roztok Složení: Jedna dávka 80 mikrolitrů obsahuje teriparatidum 20 mikrogramů. Forma: Injekční roztok. Indikace: Přípravek Terrosa je indikován pro dospělé. Léčba osteoporózy spojené s trvalou terapií systémovými glukokortikoidy u žen a mužů, u kterých existuje zvýšené riziko zlomenin. U postmenopauzálních žen byl prokázán významný pokles výšky zložením obratlů i nevertebrálních zlomenin, ne však zlomenin proximálního femuru. Léčba osteoporózy spojené s trvalou terapií systémovými glukokortikoidy u žen a mužů, u kterých existuje zvýšené riziko zlomenin. Dávkování: Doporučená dávka přípravku Terrosa je 20 mikrogramů podávaných jedenkrát denně. Suplementaci vápníkem a vitamínem D mají dostávat pacienti s nedostatečným příjmem těchto látek potravou. Maximální celková dávka léčby teriparatidem má být 24 měsíců. Tato 24měsíční léčba nemá být v průběhu pacientova života opakována. Po vysazení teriparatidu lze pacientům podávat jinou léčbu osteoporózy. Těžká porucha funkce ledvin: kontraindikace. Sředně těžká porucha funkce ledvin: se zvýšenou opatrností. Lehká porucha funkce ledvin: zvýšená opatrnost není vyžadována. Přípravek není vhodný u pacientů s poruchou funkce jater, podávat s opatrností. Teriparatid se nemá podávat pediatrickým pacientům (mladším 18 let) nebo mladým dospělým s otevřenými epifyzárními štěrbinami. Starší pacienti: přípravek Terrosa není vyžadován. Způsob podání: Přípravek Terrosa má být podáván jedenkrát denně subkutánní injekcí do stehna nebo do břicha. Je třeba ho podávat výhradně injekčním perem Terrosa Pen pro opakované použití, systémem pro podání více dávek a injekčními jehlami, které jsou uvedené jako kompatibilní v návodu, který je s perem dodáván. Pero a injekční jehly nejsou součástí balení přípravku Terrosa. Přípravek Terrosa se nesmí podávat jiným injekčním perem. Pacienti musí být poučeni o správné injekční technice. Pokyny pro používání, které jsou vloženy v krabičce s perem, pacientům také poskytnout informací, jak pero správně používat. Datum aplikace první injekce má být zaznamenáno také na krabičce přípravku Terrosa. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Těhotenství a kojení. Předchozí hyperkalcemie. Těžká porucha funkce ledvin. Metabolická onemocnění skeletu (včetně hyperparathyreózy a Pagetovy choroby) jiná než primární osteoporóza nebo glukokortikoidy indukovaná osteoporóza. Nejasné zvýšení alkalické fosfatázy. Předchozí zvrátí radioterapie skeletu nebo radioterapie implantovaným zdrojem záření. Pacienti s malignitami skeletu nebo kostními metastázami musí být z léčby teriparatidem vyloučeni. Upozornění a opatření: Pokud se provádí odběr krve ke stanovení hladiny kalcia v séru, nemějí být provedeny dříve než za 16 hodin po poslední aplikaci teriparatidu. Rutinní sledování kalcemie během léčby není vyžadováno. Teriparatid může vést k mírnému zvýšení vylučování vápníku močí. U pacientů s akutní nebo nejdříve manifestovanou urikálií by teriparatid měl být podáván se zvýšenou opatrností. Byly pozorovány izolované epizody přechodné ortostatické hypotenze. K této příhodě typicky došlo během 4 hodin po podání a příznaky spontánně odeznaly během několika minut až několika hodin. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být sledováni se zvýšenou opatrností. Zkušenosti s podáváním u populace dospělých mladšího věku, včetně premenopauzálních žen, jsou omezené. Léčba by měla být v této části populace zahájena pouze tehdy, kdy její přínos jasně převládá možná rizika. Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby teriparatidem účinnou antikoncepci. V případě těhotenství musí být léčba teriparatidem ukončena. Studie na potkaních poukázaly na zvýšený výskyt osteosarkomu při dlouhodobém podávání teriparatidu. Než budou dostupné další klinické výsledky, neměla by být překročena doporučená délka podávání teriparatidu 24 měsíců. Pacienti si má zaznamenat do kalendáře číslo šarže (Lot) každé zásobní vložky a datum aplikace první injekce z této zásobní vložky. Inhibikace: Ze sporadických případů výpuků, že pacienti s hyperkalcémií mohou být ohroženi digitální toxicitou. Protože teriparatid přechodně zvyšuje koncentraci kalcia v séru, má být u pacientů ubíhajících digitou podáván se zvýšenou opatrností. Ferilita, miholezeň a kaňec. Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby teriparatidem účinnou antikoncepci. V případě těhotenství musí být léčba přípravkem Terrosa ukončena. Použití přípravku Terrosa je v těhotenství a během kojení kontraindikováno. Ve studiích u králíků byla prokázána reprodukční toxicita. Účinek teriparatidu na fetální vývoj u člověka není znám. Schopnost řídit a obsluhovat stroje: Teriparatid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byla pozorována přechodná ortostatická hypotenze nebo závratě. Nežádoucí účinky: Mezi nejběžší hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených teriparatidem patří nauzea, bolest končetin, bolest hlavy a závratě. Vzácně: bolest končetin (častěji), anémie, hypercholesterolemie, deprese, závratě, bolest hlavy, schizofrenie, syndrom, pápátice, hypotenze, dyspnoe, nauzea, zvracení, hřbetní hernie, gastroezofageální reflux, zvýšené pocení svalové křeče, únava, bolest na hrudi, astenie, mírné a přechodné reakce v místě aplikace injekce zahrnující bolest, otok, erytém, otvřečnění modřin, svědění a slabé kvrčání v místě vpichu. Méně časté: ale vážné případy křečí v zádech nebo bolesti byly hlášeny v průběhu minut po podání injekce. Předávkování: Příznaky, které lze očekávat při předávkování, zahrnují opožděnou hyperkalcémiu a riziko ortostatické hypotenze. Dále se mohou vyskytnout nauzea, zvracení, závratě a bolest hlavy. Žádné specifické antidotum pro teriparatid neexistuje. Při podání teriparatidu má být teriparatid dočasné vysazen, má být zahájena příslušná podpora léčba, např. hydratace. Inkompatibilita: Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Doba použitelnosti: 2 roky. Chemická stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při teplotě 2–8 °C. Z mikrobiologického hlediska lze přípravek po otevření uchovávat maximálně 28 dní v rámci doby použitelnosti při teplotě 2–8 °C. Za nedodržení uvedených podmínek a doby uchování je zodpovědný uživatel. Ukládání: Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Po nasazení zásobní vložky do pera vraťte pero se zásobní vložkou po použití okamžitě do chladničky. Chraňte před mrazem. Uchovejte zásobní vložku v krabičce, aby byla chráněna před světlem. Neuchovávejte pero s nasazenou jehlou. Po prvním použití nevyjímejte zásobní vložku z pera. Balení: 3ml zásobní vložka s píštěm, uzavřená a krytem je uložena v plastové proložce kryté přilnavou fólií a zabalená v krabičce. Jedna zásobní vložka obsahuje 2,4 ml roztoku obsahujícího 28 dávek po 20 mikrogramech (v 80 mikrolitrech). Velikost balení: Terrosa 20 mikrogramů/80 mikrolitrů injekční roztok; 1 nebo 3 zásobní vložky. Terrosa balení se zásobní vložkou a perem; 1 krabička se zásobní vložkou a 1 krabička s perem Terrosa Pen (obsahuje 1 pero). Na tříno nemusí být všechny velikosti balení. Držitel registrace: Gedeon Richter P. Győrűri út 19-21, 1103 Budapest, Maďarsko. Registrace číslo: EU/176/1159/01 (1 zásobní vložka) EU/176/1159/02 (3 zásobní vložky) EU/176/1159/03 (balení se zásobní vložkou a perem) Datum posledního revidovaného textu: 25.3.2019 Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je určen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předáte, seznáme se, prosím, se Souhrnem informací o přípravku. Podrobnější informace získáte u regionálního zástupce nebo na adrese: Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o., Na Stráž 65, Praha 4, 140 00; tel. recepce: +420 261 141 200; www.richtergedeon.cz; e-mail: safety.cz@richtergedeon.cz. Lékařský informační servis: 261 141 215. Tato zkrácená informace je platná ke dni tisku materiálu: 16.8.2019. Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakoukoliv podezření na nežádoucí účinky.

léčby kurdějí a sledoval její účinnost. Přišel na to, že jedině ti námořníci, kteří denně jedli citrusy, ne onemocněli. Tím by položen základ objevu vitamínu C.

Placebo však nemusí být zcela inertní, protože často obsahuje oleje a laktózu. Oleje mohou svými antioxidantními a protizánětlivými účinky polyenesyšených mastných kyselin farmakologicky zlepšit lipidový profil, a tím přispět k zmírnění rizika kardiovaskulárních chorob. Laktóza zase může u onkologických nemocných v důsledku averzivních účinků zlepšit účinnost testovaného léčiva.

## Postoperační bolest a antagonisté cholecystokininu

Bolest je centrální fenomén, který vzniká v důsledku aferentního vedení nervových vláknů drah bolesti „zdola nahoru“ a současně centrálními drahami „shora dolů“ („očekávání“), které zprostředkovávají psychologické působení placebo. Colloca a Benedetti uveřejnili

v roce 2005 (Nature Rev Neurosci) výsledky studie u pacientů po thorakální operaci. Pacienti byli rozděleni do tří skupin: bez léčby, k podávání placebo a k léčbě antagonistou cholecystokininu. Bolest pak hodnotili na analogové škále. Pacienti bez léčby nezaznamenali žádnou změnu intenzity bolesti, pacienti na placebo referovali zlepšení o 1,5 bodu a pacienti s aktivní léčbou udávali úlevu od bolesti o 3 body. Jeden a půl bodu se tedy zdá být očekávaným farmakologickým účinkem. Je obecně uznáváno, že i aktivní léčba má vedle farmakologického účinku částečný placebo efekt. Tak tomu však podle slov prof. Höschla není. V případě, že antagonist cholecystokininu byl podáván bez vědomí pacienta, „maskovaně“, pak se jeho efekt vůbec nedostavil. Vysvětlením je účast obou typů drah bolesti na modelaci bolesti. Antagonisté cholecystokininu pak působí pouze na dráhy „očekávání“, nikoli na aferentní dráhy zdola nahoru. Na ovlivnění bolesti se tedy podílí tři

mechanismy: specifická farmakologická složka ovlivňující aferentní dráhy, farmakologické ovlivnění drah očekávání („shora dolů“) a psychosociální složka působící na dráhy očekávání, tedy placebo (Colloca L, Benedetti F. Nat Rev Neurosci. 2005 Jul;6(7):545–552).

U pooperační bolesti v oblasti úst bylo zjištěno, že skrytá injekce 6–8 mg morfinu odpovídá otevřené injekci fyziologického roztoku podle hodnocení pacienta (placebo). Jinými slovy, informace o injekci morfinu, což je obvyklá lékařská praxe, je účinnější než skrytá injekce, protože u skryté aplikace chybí složka placebo (Colloca L, Benedetti F. Nat Rev Neurosci. 2005 Jul;6(7):545–552).

## Morfologie placebo efektu

Podle prof. Höschla se v mozku psychiatrických pacientů dějí stejné pochody po podání placebo jako po aplikaci účinné látky. Maybergová uveřejnila v roce 2002 pozorování, které vychází z nálezů pozitronové emisní tomografie (PET). Ve studii byly mapovány oblasti snížené a zvýšené metabolické aktivity u pacientů léčených pro depresi. U pacientů, kterým byl podáván fluoxetin, došlo ke změnám v metabolismu ve stejných oblastech mozku jako u těch, kteří užívali placebo (Mayberg HS et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. Am J Psychiatry. 2002 May;159(5):728–737).

Další příklady placebo efektu:

- Parkinsonova choroba:** placebo efekt je provázen skutečným uvolněním dopaminu v mozku (de la Fuente-Fernández et al., 2001).
- Deprese:** placebo mírní depresi působí ve stejných oblastech mozku jako antidepressiva + v prefrontální kůře (Mayberg HS et al., 2002; Leuchter AF et al., 2002).
- Kofein:** „placebo kofein“ v kávě zvýší bilaterálně výdej dopaminu v thalamu (Kaasinen V et al., 2004).
- Glukóza:** očekávání intravenózní injekce glukózy zvýší výdej dopaminu v bazálních gangliích u mužů (nikoli u žen) (Haltia LT et al., 2008).
- Metylfenidát:** očekávání intravenózní injekce metylfenidátu u nezkušených uživatelů zvýší výdej dopaminu v předním gyrus cinguli a nucleus accumbens (Volkow ND et al., 2008).

## Sebevnímání jako mortalitní faktor

Alia Crum a Octavia Zahrt uveřejnily výsledky dvou desetiletí trvajícího sledování (dotazníkového šetření a posuzování fyzické aktivity, BMI a dalších parametrů). Na vzorku čítajícím 61 141 dospělých Američanů prokázaly, že po adjustaci na skutečnou fyzickou aktivitu, BMI, chronické onemocnění apod. měly osoby, které se považovaly za méně fyzicky aktivní, o 71 procento vyšší pravděpodobnost úmrtí ve sledovaném období (1991–2011). Autorky práce uzavřely studii s tím, že vnímání sebe sama jako méně aktivního než vrstevníci je spojeno s kratší délkou života (Zahrt OH, Crum AJ. Perceived physical activity and mortality: Evidence from three nationally representative U.S. samples. Health Psychol. 2017 Nov;36(11):1017–1025).

V jiné studii Alia Crum (2007) byly pokojské v různých hotelích informovány, že jejich fyzická aktivita splňuje doporučenou úroveň. Násled- ➤➤

►►► ně došlo u pokojných k poklesu hmotnosti, tělesného tuku a krevního tlaku, aniž změnila úroveň fyzické aktivity (Crum AJ, Langer EJ. Mind-set matters: exercise and the placebo effect. Psychol Sci. 2007 Feb;18(2):165–171).

#### Placebo u bolesti

Dvě klinické studie, které sledovaly rozdíl v účinku mezi podáním léku proti bolesti po informaci pacienta a skrytou aplikací, odhalily podíl efektu placebo složky. Čím větší je rozdíl účinku (reportovaný pacientem) mezi otevřeným a skrytým podáním, tím větší je složka placebo, a tím menší je farmakologický účinek léčivého přípravku. Naopak čím menší je rozdíl, tím větší jsou farmakologické účinky léčby. V první studii byla testována dávka 300 mg metamizolu u deseti pacientů po thymektomii. Jedna skupina pacientů dostávala injekci metamizolu s informací, že dostává lék proti bolesti s rychlým nástupem účinku. Pacienti z druhé skupiny věděli, že dostanou metamizol, ale nevěděli, kdy byl aplikován z počítačově řízené infuzní pumpy. Prokázalo se, že skrytá injekce byla zcela neúčinná při snižování bolesti, což naznačuje, že pozitivní výsledek otevřené aplikace byl pouze placebo efekt. Druhá studie ověřovala účinek buprenorfinu v dávce 0,2 mg u dvanácti pacientů po thorakoskopii. Rozdíl mezi otevřeným a skrytým podáním byl malý, což naznačuje, že buprenorfin je účinným analgetikem. Přesto však u skupiny neinformovaných pacientů došlo k pomalejšímu poklesu intenzity bolesti v porovnání s otevřenou skupinou. To poukazuje na skutečnost, že počáteční efekt v otevřené skupině byl způsoben placebo efektem (Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? Nat Rev Neurosci. 2005 Jul;6(7):545–552).

#### Placebo bez podvodu na pacientech?

Ted Kaptchuk se svými kolegy provedl randomizovanou studii u pacientů se syndromem dráždivého tračníku. Vyšlo z předpokladu, že léčba placebem může významně ovlivnit subjektivní symptomy. Ve studii bylo ověřováno, zda má otevřené placebo (neklamavé a nekruté podávání) lepší účinky u pacientů se syndromem dráždivého tračníku (IBS), než jakých bylo dosaženo v kontrolní skupině bez léčby s relevantními interakcemi mezi pacientem a lékařem.

Šlo o dvouramennou, randomizovanou, třítydenní studii (srpen 2009–duben 2010), která byla provedena v jednom akademickém centru, do níž bylo zapojeno 80 pacientů (70 procent žen) průměrného věku  $47 \pm 18$  let s IBS diagnostikovaným podle Římských kritérií III a se skóre  $\geq 150$  na škále IBS (IBS Symptom Severity Scale, IBS-SSS). Pacienti byli randomizováni buď k otevřenému podání placebo („tablety s placebem vyrobené z inertní látky, jako jsou cukrové pilulky, o nichž bylo prokázáno, že v klinických studiích dochází k významnému zlepšení symptomů IBS prostřednictvím procesu samoléčby mysli a těla“), nebo k absenci terapie. Primárním cílem byla změna na IBS Global Improvement Scale (IBS-GIS). Sekundárními cíli byly IBS Symptom Severity Scale (IBS-SSS), IBS Adequate Relief (IBS-AR) a IBS Quality of Life (IBS-QoL).

Otevřené placebo vedlo k významně vyšším průměrným skóre zlepšení (IBS-GIS) jak v jedenáctidenní *interim* analýze ( $5,2 \pm 1,0$  vs.  $4,0 \pm 1,1$ ,  $p < 0,001$ ), tak i v jednadvacetidenním závěrečném sledování ( $5,0 \pm 1,5$  vs.  $3,9 \pm 1,3$ ,  $p = 0,002$ ). Závěr autorů zněl: otevřené podávání placebo může být účinnou léčbou IBS. Výsledky je však nutné ověřit dalšími klinickými studiemi (Kaptchuk TJ et al. Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. Plos One. Published: December 22, 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015591>).

►►► ně došlo u pokojných k poklesu hmotnosti, tělesného tuku a krevního tlaku, aniž změnila úroveň fyzické aktivity (Crum AJ, Langer EJ. Mind-set matters: exercise and the placebo effect. Psychol Sci. 2007 Feb;18(2):165–171).

#### Je placebo v klinických studiích nutné?

Podle profesora Höschla není placebo v klinických studiích zcela bez výjimky nahraditelné. Etická pravidla Helsinské deklarace o biomedicíně praví, že pacienta lze léčit pouze ověřeným účinným lékem, respektive novým léčivým přípravkem zkoušet jen proti němu. Zde vidí profesor Höschl rozpor v tom, že nový lék se může jevit v klinické studii zcela neúčinný, a pak by šlo o terapii placebem a studie by nebyla o nic etičtější, než kdyby v ní bylo použito placebo. Navíc metaanalýzy studií čítající zhruba 18 000 pacientů s depresí prokázaly, že se neliší suicidalita mezi skupinou léčenou ověřeným antidepressivem a skupinou placebo. Tento jev jen lze vysvětlit tím, že na počátku terapie antidepressivy získá nemocný energii suicidium dokonat. Je prokázáno, že u depresí je podíl placebo efektu zhruba 40 procent, a to zejména u lehčích depresí. Existují velmi zajímavé studie (CNS) o tom, jak výchozí stav ovlivňuje závěr studie. Pokles potíží koreluje s tíží na začátku (zákon výchozí hodnoty). Avšak u placebo i pacienti s lehcí formou onemocnění reagují skoro stejně jako těžcí, ne-li víc. Výstupy klinických studií se liší i podle doby publikace výsledků. V důsledku etických premis se do studií zařazují nemocní bez komorbidit, s lehcím průběhem, takže výsledky uveřejněné v posledním desetiletí nejsou tak průkazné jako z osmdesátých a devadesátých let minulého (Papakostas GI, Fava M, 2009).

Tento jev nebyl pozorován jen u deprese, ale i u akutní schizofrenie, protože s uspořádáním studií měním se v čase snižuje detekci signálu (Kemp AS et al., Schizophr Bull 2010;36:504–509; Kinon BJ et al., Curr Opin Psychiatry. 2011 Mar;24(2):107–113).

Existuje mnoho faktorů, které se podílejí na narušení detekce signálu (Kahn RS et al., 2010; Papakostas GI, Fava M, 2009; Höschl C, 2009). Již prvotní design studie může ovlivňovat výsledky, stejně tak jako typ zařízení, kde studie probíhá, erudice a motivace investigátorů, výběr pacientů, volba kritérií hodnocení, ale i charakter onemocnění (objektivní kritéria hodnocení u diabetu a subjektivní u bolesti), dávkování a kontakt s ošetřujícím personálem, velikost vzorku a randomizace, kulturní pozadí podílející se na placebo odpovědi, délka studie, a především kvalifikace řešitelů.

#### Co může maskovat účinky placebo

Přirozený průběh onemocnění (spontánní remise), počáteční kumulace extrémů a následná regrese k průměru, ale i nejednoznačnost příznaků a pozitivní i negativní „bias“ při hodnocení – to vše se může skrývat za placebo efektem, ale i za průkazem účinnosti zkoumaného léku. Profesor Höschl uvedl, že proti těmto zkreslením lze postavit účinná opatření v podobě studijního ramene bez léčby, správnou randomizaci a stanovením jednoznačných hodnotících kritérií (markerů).

#### Etické hledisko placebo

Je veřejný zájem v rozporu s individuálním?

Každý nemocný si přeje dostat co nejúčinnější terapii, ale v zájmu společnos-

ti je vyvinout a ověřit účinný lék, který bude mít prokázaný benefit pro mnoho nemocných.

#### Mají být těžší pacienti také zařazeni, aby nedošlo ke zkreslení?

Podle etického principu by měli být do studie zařazeni pacienti, jimž účast ve studii neškodí, což je v přímém rozporu s požadavky pro ověření léku i u pacientů s těžkým průběhem onemocnění.

#### Mají být zařazeni ambulantní pacienti a pacienti nerezistentní?

Do studie by měli být zařazeni představitelé přirozené populace bez výrazné selekce. Opatrný nábor zkušeným lékařem musí být zaručen.

#### Risk-benefit

U každé studie a u každého pacienta je nutné zvažovat poměr rizika ku prospěchu (Adam et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2005;255:258–260).

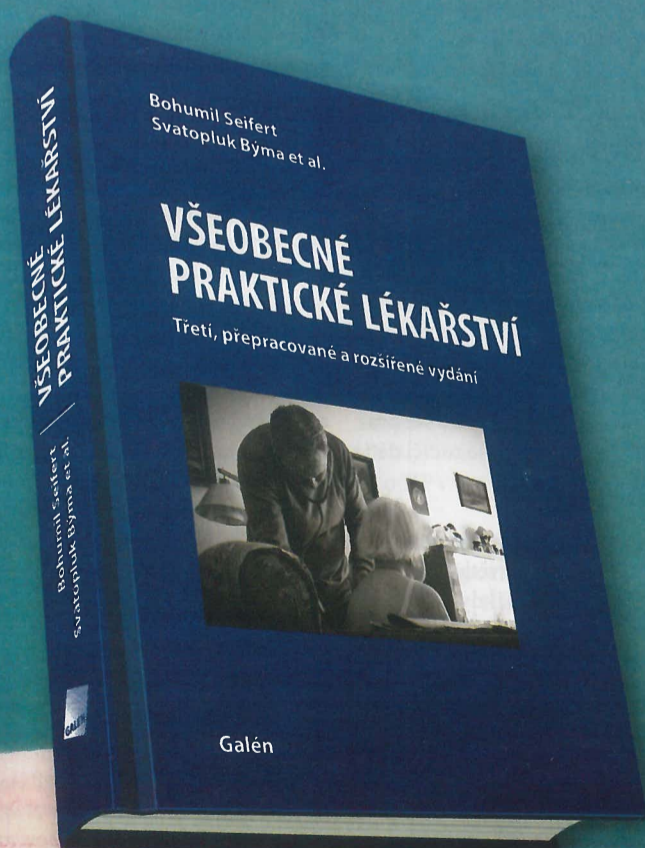
#### Placebo – obojdeme se bez něj?

Placebo je stále nutné z metodologického hlediska designu klinických studií, ale je těžko přijatelné pro terapeutické účely. Velmi citlivým etickým tématem je diskuse o zájmu veřejném, který nemusí být v souladu se zájmem individuálním. Doposud je v mnoha případech placebo nenahraditelné, ale v řadě studií lze požit ověřený aktivní komparátor.

Padáky sice snižují riziko zranění vlivem gravitace, ale jejich účinnost nebyla prokázána v randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích. (Smith GCS, Pell JP, BMJ 2003;327:1459–1461).

Redakčně zpracovala

MUDr. Marta Šimůnková



Bohumil Seifert, Svatopluk Býma et al.

# VŠEOBECNÉ PRAKTICKÉ LÉKAŘSTVÍ

Třetí, přepracované a rozšířené vydání

Všeobecné praktické lékařství dnes nabízí lékařům všechny atributy moderní lékařské disciplíny: pregraduální, postgraduální i kontinuální vzdělávání, zvyšování kvality, lékařský výzkum, školitelství i akademickou kariéru. Především však dává možnost provozovat a rozvíjet autonomní lékařskou praxi, poskytovat zdravotní péči na vysoké odborné úrovni, orientovanou na individuálního pacienta.

Třetí, přepracované a rozšířené vydání monografie *Všeobecné praktické lékařství* je určeno studentům lékařských fakult, lékařům ve specializační přípravě a také praktikujícím lékařům, které může inspirovat v dalším profesionálním rozvoji. Obecná část reflektuje změny v legislativě a organizaci lékařské péče, ale i názorové posuny v obci praktických lékařů. Specifičnost oboru je dokumentována odlišnostmi v epidemiologii nemocí a stavů, v prostředí a podmínkách, ve kterých je péče poskytována, a v metodách a přístupech, jež praktický lékař a jeho spolupracovníci v primární péči používají. Publikace je v obecné části zaměřena především na specifické technologie, které ve svých činnostech a postupech uplatňují praktičtí lékaři, a na jejich jedinečný vztah k pacientům.

Speciální část přináší souhrnné vydání třiačtyřiceti doporučených diagnostických a terapeutických postupů pro praktické lékaře, vytvořených podle metodiky a s garancí Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP.

Praha : Galén, 2019, 833 s. – Třetí vydání, 195×280 mm, vázané, barevné, 2500 Kč, ISBN 978-80-7492-422-4

[www.galen.cz](http://www.galen.cz)

**SLEVA**  
DO KONCE LISTOPADU 2019

**2000 Kč**  
pouze na [www.galen.cz](http://www.galen.cz)