

Przemysław BAŁEŁ, Elżbieta A. BAJCAR
Karolina ŚWIDER, Karolina WIERCIOCH-KUZIANIK
Wacław M. ADAMCZYK

ZNIECZULAJĄCY KONTEKST

Wpływ placebo na doświadczanie bólu – aspekt psychologiczny*

Wyniki badań wskazują, że użycie placebo może być w pewnych sytuacjach rzeczywiście korzystne dla pacjenta i dla przebiegu leczenia. Najbardziej przekonujących argumentów na rzecz włączania placebo do praktyki medycznej dostarczają jednak badania, które pokazują, że dzięki jego zastosowaniu ograniczyć można użycie substancji, których długotrwałe stosowanie wywołuje negatywne skutki zdrowotne.

Badania nad placebo to stosunkowo młoda dziedzina, choć – podobnie jak w przypadku wielu dyscyplin naukowych – jej korzenie sięgają dalekiej przeszłości. Pomijając konotacje biblijne¹, pojęcie placebo pojawiło się po raz pierwszy w kontekście medycznym w roku 1772², ale za początek naukowego zainteresowania placebo przyjmuje się rok 1945, kiedy to ukazał się pierwszy artykuł poświęcony wyłącznie temu zagadnieniu i zawierający w tytule termin „placebo”³. Niemniej jednak dopiero od roku 1955, kiedy Henry K. Beecher opublikował artykuł zatytułowany *The Powerful Placebo*⁴, możemy mówić o badaniach nad placebo jako odrębnej dziedzinie.

PRÓBA KONCEPTUALIZACJI PLACEBO

Chociaż intensywne badania nad placebo prowadzone są od przeszło półwiecza, nie ma zgody odnośnie do definicji ich przedmiotu. Większość współczesnych badaczy unika podejmowania tego drażliwego tematu. Na

* Artykuł został przygotowany w ramach realizacji projektu badawczego nr 2014/14/E/HS6/00415 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

¹ Zob. A.K. Shapiro, *A Historic and Heuristic Definition of the Placebo*, „Psychiatry” 1964, nr 27, s. 52-58.

² Zob. C.E. Kerr, I. Milne, T. Kaptchuk, *William Cullen and a Missing Mind-Body Link in the Early History of Placebos*, „Journal of the Royal Society of Medicine” 101(2008) nr 2, s. 89-92.

³ Zob. O.H.P. Peppercorn, *A Note on the Placebo*, „American Journal of Pharmacy” 1945, nr 117, s. 409-412.

⁴ Zob. H.K. Beecher, *The Powerful Placebo*, „Journal of the American Medical Association” 1955, t. 159, nr 17, s. 1602-1106.

przykład jedyna monografia dotycząca wpływu placebo na ból, napisana przez czołowych badaczy placebo, zupełnie pomija kwestie definicyjne⁵. Nie inaczej czynią autorzy i redaktorzy wpływowych monografii poświęconych szerszemu ujęciu tematu placebo, nie tylko w kontekście bólu⁶. Peter C. Gøtzsche stwierdza wręcz, że „pojęcie placebo, używane w taki sposób jak obecnie, nie może być zdefiniowane w logicznie spójny sposób i prowadzi do sprzeczności”⁷. Podzielając pesymizm Gøtzschego w kwestii możliwości zdefiniowania placebo⁸, postaramy się jednak przybliżyć współczesny zakres znaczeniowy tego pojęcia.

Internetowy *Słownik języka polskiego PWN* definiuje placebo jako „środek niemający wartości farmakologicznej, podawany pacjentom w celach psychoterapeutycznych”⁹. Podobną definicję znaleźć można w internetowej *Encyklopedii PWN*: „Substancja nieaktywna farmakologicznie, podawana jako lek i wykazująca korzystny efekt leczniczy przez działanie psychologiczne”¹⁰. Z tych dwóch definicji (ale także z wielu innych podobnych) można wysnuć następujące wnioski: (1) placebo jest lekiem, (2) jest obojętne farmakologicznie, (3) działa korzystnie, (4) stosuje się je w przypadku problemów o charakterze psychicznym („podawany pacjentom w celach psychoterapeutycznych”), (5) mechanizm jego działania ma charakter psychologiczny. Żaden z tych wniosków nie znajduje uzasadnienia we współczesnej wiedzy na temat działania placebo. W tej części artykułu odniesiemy się tylko do dwóch pierwszych wniosków, gdyż bezpośrednio dotyczą one tego, czym jest placebo. Pozostałe odnoszą się do natury działania placebo, dlatego będziemy się do nich odwoływać w dalszych częściach tekstu.

Po pierwsze, placebo to nie tylko lek. Chociaż najczęściej kojarzy się ono z tabletką z cukru, nie jest to jedyna forma, jaką może przyjmować. Różnego typu urządzenia, procedury i zabiegi nie tylko mogą stanowić placebo, lecz także działać skuteczniej niż typowa tabletki¹¹. Przykładem może tu być operacja

⁵ Zob. L. Colloca, M.A. Flaten, K. Meissner, *Placebo and Pain: From Bench to Bedside*, Academic Press, Amsterdam 2013.

⁶ Zob. F. Benedetti, *Placebo Effects*, Oxford University Press, New York 2014; H.A. Guess, A. Kleinman, J.W. Kusek, L.W. Engel, *The Science of the Placebo: Toward an Interdisciplinary Research Agenda*, BMJ Books, London 2002.

⁷ P.C. Gøtzsche, *Is There Logic in the Placebo?*, „Lancet” 344(1994) nr 8927, s. 926 (tłum. fragm. – autorzy).

⁸ Por. tamże.

⁹ Hasło „Placebo”, w: *Słownik języka polskiego PWN*, <https://sjp.pwn.pl/sjp/placebo;2500782.html>.

¹⁰ Hasło „Placebo”, w: *Encyklopedia PWN*, <https://encyklopedia.pwn.pl/encyklopedia/placebo.html>.

¹¹ Zob. T.J. Kaptechuk, P. Goldman, D.A. Stone, W.B. Stason, *Do Medical Devices Have Enhanced Placebo Effects?*, „Journal of Clinical Epidemiology” 53(2000) nr 8, s. 786-792.

chirurgiczna¹², choć stosowanie tego typu placebo wiąże się ze szczególnymi problemami etycznymi¹³. Mianem placebo określa się także procedury psycho-terapeutyczne oparte na zastosowaniu jedynie czynników niespecyficznych¹⁴, chociaż włączanie metod psychoterapeutycznych do zakresu pojęcia placebo nie jest powszechnie akceptowane¹⁵.

Po drugie, placebo nie musi być substancją nieczynną farmakologicznie. Do uznania danej substancji za placebo wystarczy, żeby wywoływała ona skutki inne, niż wynikałoby to z jej specyficznego działania. Mówimy wówczas o nieczystym placebo (ang. *impure placebo*), a za przykład służyć może nierzadkie w praktyce lekarskiej podawanie antybiotyków w leczeniu chorób wirusowych¹⁶. W badaniach klinicznych nad skutecznością nowych leków stosuje się czasem jako placebo środek aktywny, który ma podobne skutki uboczne, jak substancja, której skuteczność jest badana¹⁷. Mówimy wówczas o aktywnym placebo (ang. *active placebo*). Badani z grupy, której podawane jest aktywne placebo, nie domyślają się, że je otrzymują, co – na przykład w przypadku badania skuteczności leków antydepresyjnych – może prowadzić do znaczącego zmniejszania się różnicy między skutecznością aktywnego leku i aktywnego placebo w porównaniu do różnicy między skutecznością aktywnego leku i czystego placebo¹⁸.

Na skuteczność wszelkich aktywnych środków, urządzeń i procedur wpływa kontekst, w którym są one stosowane, w tym: cechy metody leczniczej (na przykład wielkość, kolor i kształt leku), cechy otoczenia, w którym prowadzone jest leczenie (na przykład charakterystyczne cechy pomieszczeń szpitalnych czy wygląd gabinetu), cechy pacjenta (na przykład lęk bądź przekonania dotyczące metody leczniczej), cechy lekarza (na przykład płeć czy status)

¹² Zob. K. W a r t o ł o w s k a, A. J u d g e, S. H o p e w e l l, G. S. C o l l i n s, B. J. D e a n, I. R o m b a c h, D. B r i n d l e y, J. S a v u l e s c u, D. J. B e a r d, A. J. C a r r, *Use of Placebo Controls in the Evaluation of Surgery: Systematic Review*, „British Medical Journal” 2014, t. 348, nr 7960, <http://www.bmj.com/content/bmj/348/bmj.g3253.full.pdf>.

¹³ Zob. F. G. M i l l e r, *Sham Surgery: An Ethical Analysis*, „Science and Engineering Ethics” 10(2004) nr 1, s. 157-166.

¹⁴ Zob. J. W. C r i t e l l i, K. F. N e u m a n n, *The Placebo: Conceptual Analysis of a Construct in Transition*, „American Psychologist” 39(1984) nr 1, s. 32-39.

¹⁵ Zob. I. K i r s c h, *Placebo Psychotherapy: Synonym or Oxymoron?*, „Journal of Clinical Psychology” 61(2005) nr 7, s. 791-803.

¹⁶ Zob. M. F ä s s l e r, K. M e i s s n e r, A. S c h n e i d e r, K. L i n d e, *Frequency and Circumstances of Placebo Use in Clinical Practice – a Systematic Review of Empirical Studies*, „BMC Medicine” 8(2010), s. 10-15.

¹⁷ Zob. J. S. J e n s e n, A. Ø. B i e l e f e l d t, A. H r ó b j a r t s s o n, *Active Placebo Control Groups of Pharmacological Interventions Were Rarely Used but Merited Serious Consideration: A Methodological Overview*, „Journal of Clinical Epidemiology” 2017, nr 87, s. 35-46.

¹⁸ Zob. J. M o n c r i e f f, S. W e s s e l y, R. H a r d y, *Active Placebos versus Antidepressants for Depression*, „The Cochrane Database of Systematic Reviews” 2004, nr 1, s. 1-22.

oraz relacja między pacjentem a lekarzem (terapeutą)¹⁹. Aspiryna znanej marki okazuje się więc bardziej skuteczna w zwalczaniu bólu głowy niż aspiryna bez jakiegokolwiek nazwy, podobnie jak placebo z nazwą znanej marki aspiryny skuteczniej działa na ból głowy niż placebo podawane jako aspiryna, ale bez nazwy marki²⁰. Podobnie droższe placebo skuteczniej działa przeciwbólowo niż tańsze²¹, a w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy cztery dawki placebo dziennie są skuteczniejsze niż dwie²². Wiele badań wskazuje, że na skuteczność leku ma także wpływ jego kolor²³. Najlepszy przykład oddziaływania kontekstu na skuteczność aktywnego leczenia stanowi fakt, że jest ono skuteczniejsze, kiedy pacjenci zdają sobie sprawę, iż otrzymują aktywny lek (ang. open treatment), niż wówczas, kiedy nie są o tym informowani (ang. hidden treatment)²⁴.

Kontekst stanowi zatem sedno pojęcia placebo. Tym, co zarówno wywołuje działanie placebo, jak i wpływa na działanie aktywnych metod terapeutycznych, są czynniki kontekstualne. Dlatego Franklin G. Miller i Ted J. Kaptchuk uważają, że efekt placebo to w istocie leczenie wynikające z kontekstu (ang. contextual healing)²⁵, a Fabrizio Benedetti określa wpływ kontekstu na działanie aktywnych metod leczniczych mianem efektu związanego z placebo (ang. placebo-related effect)²⁶. W podobnym duchu wypowiadają się Daniel E. Moerman i Wayne B. Jonas, którzy sugerują zastąpienie pojęcia efektu placebo

¹⁹ Zob. Z. Di Blasi, E. Harkness, E. Ernst, A. Georgiou, J. Kleijnen, *Influence of Context Effects on Health Outcomes: A Systematic Review*, „The Lancet” 357(2001) nr 9257, s. 757-762.

²⁰ Zob. A. Branthwaite, P. Cooper, *Analgesic Effects of Branding in Treatment of Headaches*, „British Medical Journal” 1981, t. 282, nr 6276, s. 1576-1578.

²¹ Zob. R.L. Waber, B. Shiv, Z. Carmon, D. Ariely, *Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy*, „Journal of the American Medical Association” 2008, t. 299 nr 9, s. 1016-1017.

²² Zob. A.J.M. de Craen, D.E. Moerman, S.H. Heisterkamp, G.N.J. Tytgat, J.G.P. Tijssen, *Placebo Effect in the Treatment of Duodenal Ulcer*, „British Journal of Clinical Pharmacology” 1999, t. 48, nr 6, s. 853-860.

²³ Zob. A.J.M. de Craen, P.J. Roos, A.L. de Vries, J. Kleijnen, *Effect of Colour of Drugs: Systematic Review of Perceived Effect of Drugs and Their Effectiveness*, „British Medical Journal” 1996, t. 313, nr 7072, s. 1624-1626.

²⁴ Zob. F. Benedetti, G. Maggi, L. Lopiano, M. Lanotte, I. Rainero, S. Vighetti, A. Pollo, *Open versus Hidden Medical Treatments: The Patient's Knowledge about a Therapy Affects the Therapy Outcome*, „Prevention & Treatment” 6(2003) nr 1, <http://psynet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2F1522-3736.6.1.61a>; L. Colloca, L. Lopiano, M. Lanotte, F. Benedetti, *Overt versus Covert Treatment for Pain, Anxiety, and Parkinson's Disease*, „The Lancet: Neurology” 3(2004) nr 11, s. 679-684.

²⁵ Zob. F.G. Miller, T.J. Kaptchuk, *The Power of Context: Reconceptualizing the Placebo Effect*, „Journal of the Royal Society of Medicine” 101(2008) nr 5, s. 222-225.

²⁶ Zob. Benedetti, dz. cyt.

pojęciem reakcji na znaczenie zawarte w procesie leczenia (ang. meaning response)²⁷.

Ze względu na tak szeroki zakres omawianego pojęcia Przemysław Bąbel zaproponował, żeby zdefiniować placebo jako metodę postępowania – lub składnik takiej metody – która nie wykazuje działania specyficznego w warunkach, w których jest stosowana. Ponieważ placebo może być zarówno metodą postępowania (jak podawanie czystego placebo, nieczystego placebo czy aktywnego placebo), jak i jedynie składnikiem aktywnej metody (jak zmienne kontekstualne), to brak specyficzności jego działania rozumiany jest dwojako. Po pierwsze, metoda może być nieaktywna w warunkach, w których się ją stosuje (na przykład antybiotyk w leczeniu grypy), a jej działanie uzależnione jest tylko od towarzyszących jej stosowaniu zmiennych kontekstualnych (na przykład koloru tabletki). Po drugie, metoda może być aktywna w warunkach, w których się ją stosuje (na przykład antybiotyk w leczeniu anginy), ale część jej działania jest uzależniona od zmiennych kontekstualnych (na przykład koloru tabletki)²⁸. Chociaż propozycja ta nie rozwiązuje licznych problemów definicyjnych, przyjmujemy ją na potrzeby niniejszego artykułu.

SKUTKI DZIAŁANIA PLACEBO

Działanie placebo kojarzone bywa najczęściej z efektem placebo, czyli poprawieniem się funkcjonowania pacjenta pod wpływem zastosowania placebo, a jego przeciwbólowy efekt zwany jest analgezą placebo. O tym, że wystąpił efekt placebo, wnioskować można wyłącznie na podstawie porównania wyników pochodzących z dwóch badanych grup: osób otrzymujących placebo i osób, które nie są poddawane żadnemu oddziaływaniu leczniczemu. Można uznać, że wystąpił efekt placebo, dopiero wtedy, gdy w grupie osób otrzymujących placebo stwierdzony zostanie istotnie większy efekt terapeutyczny niż w grupie badanych, których nie poddawano żadnej procedurze leczniczej. Postępowanie takie pozwala wykluczyć zależność efektu terapeutycznego od działania innych niż placebo czynników, do których należą: naturalny bieg choroby i samoistna remisja, tendencyjność badacza i badanego oraz niska

²⁷ Zob. D.E. M o e r m a n, W.B. J o n a s, *Deconstructing the Placebo Effect and Finding the Meaning Response*, „Annals of Internal Medicine” 2002, t. 136, nr 6, s. 471-475.

²⁸ Zob. P. B ą b e l, *Warunkowanie klasyczne jako mechanizm działania placebo*, w: *Współczesna psychologia behawioralna. Wybrane zagadnienia*, red. P. Bąbel, P. Ostaszewski, Wydawnictwo UJ, Kraków 2008, s. 205-237; t e n ż e, *Możliwości wykorzystania placebo do wspomaganie wyników sportowych*, „Medycyna Sportowa” 25(2009) nr 1, s. 11-29; t e n ż e, *Zastosowania wyników badań nad placebo w przebiegu procesu leczenia*, w: *Człowiek chory: aspekty biopsychospołeczne*, t. 2, red. K. Janowski, A. Cudo, Bestprint, Lublin 2009, s. 175-193.

reaktywność pomiaru, aktywne składniki placebo, dodatkowe działania podejmowane poza zastosowaniem placebo, zmiany następujące między pomiarami czy niska rzetelność pomiaru²⁹.

Najważniejszymi zjawiskami, które mogą przyczynić się do błędnego uznania obserwowanych efektów terapeutycznych za skutki działania placebo, są efekt Hawthorne'a³⁰ i regresja do średniej³¹. Efekt Hawthorne'a oznacza zmianę zachowania osób badanych pod wpływem samego uczestniczenia w eksperymencie. Innymi słowy, pacjenci mogą zmieniać swoje zachowanie – na przykład ekspresję bólu czy ocenę nasilenia odczuwanego bólu – nie ze względu na zachodzący efekt placebo, lecz dlatego, że nie chcą sprawić zawodu badaczowi czy lekarzowi, który przeprowadza eksperyment. Z kolei regresja do średniej występuje wtedy, gdy osoby badane osiągają skrajnie wysokie wyniki na początku badania, a niższe (bliższe średniej) przy kolejnym pomiarze. Owa początkowa skrajność może wynikać stąd, że pacjenci najczęściej poszukują pomocy wtedy, gdy stan ich zdrowia znacznie się pogarsza, na przykład gdy odczuwają skrajnie silny ból. Kiedy pada się im placebo, uzyskana poprawa może wynikać nie z jego działania, ale właśnie z regresji do średniej.

Ze względu na omówione wyżej czynniki, efektu placebo nie można stwierdzić, obserwując poprawę funkcjonowania jednej badanej osoby po zastosowaniu placebo. Jeśli lekarz zastosuje placebo i uzyska pozytywny skutek, to nie oznacza to, że u jego pacjenta wystąpił efekt placebo, za uzyskany rezultat może bowiem odpowiadać na przykład efekt Hawthorne'a albo regresja do średniej. Jak dowodzą Edzard Ernst i Karl L. Resch, w takim przypadku można jedynie mówić o spostrzeganym (ang. perceived) efekcie placebo, określanym też niekiedy mianem reakcji placebo. Przez rzeczywisty (ang. true) efekt placebo rozumie się natomiast efekt spostrzegany z wyłączeniem innych oddziaływań, które mogły wywołać uzyskany rezultat. Tylko ten efekt można uznać za właściwy efekt placebo³².

Efekt placebo to najbardziej znany z wielu potencjalnych skutków działania placebo. Są wśród nich również skutki negatywne, które – wbrew pozorom – nie należą do rzadkości. Ich częstość waha się od 19% (gdy badani spontanicznie wymieniają odczuwane szkodliwe efekty) do aż 71% (gdy badani proszeni są o wskazanie, które z wymienionych w kwestionariuszu negatywnych

²⁹ Zob. P. Bąbel, *Efekt placebo: fakt czy artefakt?*, „Roczniki Psychologiczne” 11(2008) nr 1, s. 59-76.

³⁰ Zob. J.M. Berthelot, B. Le Goff, Y. Maugars, *The Hawthorne Effect: Stronger than the Placebo Effect?*, „Joint Bone Spine” 78(2011) nr 4, s. 335n.

³¹ Zob. C.J. McDonald, S.A. Mazza, G.P. McCabe Jr., *How Much of the Placebo Effect Is Really Statistical Regression?*, „Statistics in Medicine” 2(1983) nr 4, s. 417-427.

³² Zob. E. Ernst, K.L. Resch, *Concept of True and Perceived Placebo Effects*, „British Medical Journal” 1995, t. 311, nr 7004, s. 551-553.

skutków odczuwają)³³. Jak więc widzimy, także i w tym przypadku definicje słownikowe podają mylną informację, że zastosowanie placebo wywołuje jedynie korzystne skutki.

W literaturze poświęconej placebo wszystkie negatywne skutki jego działania określa się najczęściej łącznie mianem efektu nocebo i tak też – dla uproszczenia – będziemy czynić w niniejszym tekście. Należy jednak pamiętać, iż współczesne klasyfikacje skutków działania placebo wskazują, że jest ich – w zależności od przyjętych kryteriów – co najmniej cztery³⁴, a nawet osiem³⁵. W przypadku bólu efekt nocebo zwany jest też hiperalgeją nocebo.

PLACEBO I BÓL

Pierwsza analiza empiryczna skuteczności placebo została przedstawiona we wspomnianej już publikacji Beechera z roku 1955. Autor podsumował w niej wyniki piętnastu badań i wyciągnął wniosek, że efekt placebo występuje średnio u 35,2% badanych³⁶. Wyniki te zostały później zakwestionowane, ponieważ analiza Beechera nie uwzględniała wpływu wspomnianych wyżej czynników (na przykład samoistnej remisji czy regresji do średniej), które mogły wywołać spostrzegany efekt placebo, podczas gdy nie wystąpił efekt rzeczywisty³⁷. Współczesne dane potwierdzają skuteczność placebo w leczeniu różnych zaburzeń i problemów zdrowotnych, w tym depresji, choroby Parkinsona, zaburzeń lękowych, uzależnień, atopowego zapalenia skóry i wielu innych³⁸, nie zaś – co sugerują definicje słownikowe omówione we wstępie

³³ Zob. A.J. Barsky, R. Saintfort, M.P. Rogers, J.F. Borus, *Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon*, „Journal of the American Medical Association” 2002, t. 287, nr 5, s. 622-627.

³⁴ Zob. R.A. Hahn, *The Nocebo Phenomenon: Concept, Evidence, and Implications for Public Health*, „Preventive Medicine” 26(1997) nr 5, s. 607-611.

³⁵ Zob. P. Bąbel, *Placebo i nocebo. Próba integracji*, „Przegląd Psychologiczny” 49(2006) nr 2, s. 141-156.

³⁶ Zob. Beecher, dz. cyt.

³⁷ Zob. Ernst, Resch, dz. cyt.; A. Hróbjartsson, P.C. Gøtzsche, *Is the Placebo Powerless? An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment*, „The New England Journal of Medicine” 2001, t. 344, nr 21, s. 1594-1602; G.S. Kienele, H. Kienele, *The Powerful Placebo Effect: Fact or Fiction?*, „Journal of Clinical Epidemiology” 50(1997) nr 12, s. 1311-1318; c i ż, *Placebo Effect and Placebo Concept: A Critical Methodological and Conceptual Analysis of Reports on the Magnitude of the Placebo Effect*, „Alternative Therapies in Health and Medicine” 2(1996) nr 6, s. 39-54.

³⁸ Zob. Benedetti, dz. cyt.; B.E. Wampold, Z.E. Imel, T. Minami, *The Story of Placebo Effects in Medicine: Evidence in Context*, „Journal of Clinical Psychology” 63(2007) nr 4, s. 379-390; c i ż, *The Placebo Effect: „Relatively Large” and „Robust” Enough to Survive Another Assault*, „Journal of Clinical Psychology” 63(2007) nr 4, s. 401-403.

– tylko problemów o charakterze psychicznym. Największą i jednocześnie budzącą najmniej kontrowersji skuteczność placebo stwierdzono w zwalczaniu dolegliwości bólowych³⁹. Istnieją także dane potwierdzające skuteczność placebo w zwiększaniu nasilenia bólu⁴⁰, a nawet jego wywoływaniu⁴¹.

Istnienie analgezji placebo zostało potwierdzone w metaanalizach podsumowujących wyniki badań nad wpływem placebo na różne formy bólu zarówno klinicznego⁴², jak i wywoływanego eksperymentalnie⁴³. Najsilniejszym dowodem na istnienie analgezji placebo są dane przedstawione przez Asbjørna Hróbjartssona i Petera C. Gøtzschego. W roku 2001 podsumowali oni wyniki dwudziestu siedmiu, a w roku 2010 aż sześćdziesięciu badań klinicznych i stwierdzili istotny statystycznie spadek nasilenia bólu pod wpływem placebo⁴⁴. Uzupełnieniem pracy Hróbjartssona i Gøtzschego była kolejna metaanaliza, do której włączone zostały badania mające na celu poznanie mechanizmu działania analgezji placebo u zdrowych ochotników. W badaniach osób zdrowych stwierdzono silniejszy efekt placebo niż w badaniach klinicznych oceniających skuteczność placebo u pacjentów cierpiących z powodu bólu. Zróżnicowanie wielkości uzyskanego efektu można wytłumaczyć tym, że w badaniach klinicznych pacjenci zostali poinformowani, że mogą otrzymać albo placebo, albo środek aktywny, podczas gdy uczestnicy badań nad mechanizmami działania placebo wiedzieli, że z pewnością otrzymają środek aktywny⁴⁵. Najnowsze dane sugerują jednak, że niezależnie od rodzaju prowadzonych badań, wielkość efektu placebo w obu grupach jest zbliżona⁴⁶. Co istotne, wielkość hiperalgezji nocebo i analgezji placebo są podobne⁴⁷.

³⁹ Zob. Hróbjartsson, Gøtzsche, dz. cyt.; c i ż, *Placebo Interventions for All Clinical Conditions*, „The Cochrane Database of Systematic Reviews” 2010, nr 1, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003974.pub3/full>; K.J. Peerdeman, A.I.M. van Laarhoven, S.M. Keij, L. Vase, M.M. Rovers, M.L. Petersin., *Relieving Patients' Pain with Expectation Interventions: A Meta-Analysis*, „Pain” 157(2016) nr 6, s. 1179-1191.

⁴⁰ Zob. G.L. Petersen, N.B. Finnerup, L. Colloca, M. Amanzio, D.D. Price, T.S. Jensen in., *The Magnitude of Nocebo Effects in Pain: A Meta-Analysis*, „Pain” 155(2014) nr 8, s. 1426-1434.

⁴¹ Zob. L. Colloca, M. Sigaufo, F. Benedetti, *The Role of Learning in Nocebo and Placebo Effects*, „Pain” 2008, t. 136, nr 1-2, s. 211-218.

⁴² Zob. Hróbjartsson, Gøtzsche, *Is the Placebo Powerless?*; Peerdeman, van Laarhoven, Keij, Vase, Rovers, Petersin., dz. cyt.

⁴³ Zob. L. Vase, J.L. Riley, D.D. Price, *A Comparison of Placebo Effects in Clinical Analgesic Trials versus Studies of Placebo Analgesia*, „Pain” 2002, t. 99, nr 3, s. 443-452; J.T. Forsberg, M. Martinussen, M.A. Flaten, *The Placebo Analgesic Effect in Healthy Individuals and Patients: A Meta-Analysis*, „Psychosomatic Medicine” 79(2017) nr 4, s. 388-394.

⁴⁴ Zob. Hróbjartsson, Gøtzsche, *Is the Placebo Powerless?*; c i ż, *Placebo Interventions for All Clinical Conditions*.

⁴⁵ Zob. Vase, Riley, Price, dz. cyt.

⁴⁶ Zob. Forsberg, Martinussen, Flaten, dz. cyt.

⁴⁷ Zob. Petersen, Finnerup, Colloca, Amanzio, Price, Jensen, dz. cyt.

Wiele czynników wpływa na wielkość analgezji placebo⁴⁸. Jednym z nich jest rodzaj aktywnej metody, którą zastępuje placebo. Przyjmuje się, że im bardziej „inwazyjną” formę ono przyjmuje, tym większa jest jego skuteczność⁴⁹. Na przykład placebo w formie podskórnych iniekcji⁵⁰, symulowanej akupunktury⁵¹ oraz zabiegu chirurgicznego⁵² wywołuje większe znieczulenie niż placebo w postaci tabletek doustnych. W cytowanej już metaanalizie Hróbjartsson i Gøtzsche stwierdzili, że fizyczne formy placebo (na przykład symulowana akupunktura) działają silniej niż psychologiczne (na przykład niespecyficzna, neutralna rozmowa pacjenta z terapeutą) i farmakologiczne (na przykład tabletki zawierająca laktozę)⁵³. Warto wspomnieć, że jeden z najsilniejszych efektów placebo zaobserwowano po symulowanych zabiegach operacyjnych. Moseley i współpracownicy, oceniając wpływ operacji artroskopowych na poziom bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, porównywali efekt operacji z efektami zabiegu płukania stawu (mniej inwazyjnego niż operacja) oraz nacięcia skórno imitującego prawdziwy zabieg. W każdej z grup, w których zastosowano jeden z tych zabiegów, zaobserwowano istotne zmniejszenie bólu, jednakże pacjenci poddani symulowanej operacji uzyskali lepszą sprawność ruchową niż pacjenci z dwóch pozostałych grup⁵⁴. Badania, w których symulowane operacje wykonywano na innych częściach ciała, przyniosły niemal identyczne rezultaty⁵⁵.

Podsumowując, należy stwierdzić, że za występowaniem efektu placebo w leczeniu wielu chorób i dysfunkcji przemawiają dane z licznych badań eks-

⁴⁸ Zob. Bąbel, *Efekt placebo: fakt czy artefakt?*

⁴⁹ Zob. T. Liu, C.P. Yu, *Placebo Analgesia, Acupuncture and Sham Surgery*, „Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine” 2011, <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/943147/>; Colloca, Flaten, Meissner, dz. cyt.

⁵⁰ Zob. A.J.M. de Craen, J.G.P. Tijssen, J. de Gans, J. Kleijnen, *Placebo Effect in the Acute Treatment of Migraine: Subcutaneous Placebos Are Better than Oral Placebos*, „Journal of Neurology” 247(2000) nr 3, s. 183-188.

⁵¹ Zob. K. Linde, K. Niemann, K. Meissner, *Are Sham Acupuncture Interventions More Effective than (Other) Placebos? A Re-Analysis of Data from the Cochrane Review on Placebo Effects*, „Forschende Komplementärmedizin” 17(2010) nr 5, s. 259-264.

⁵² Zob. K. Meissner, M. Fässler, G. Rücker, J. Kleijnen, A. Hróbjartsson, A. Schneider i in., *Differential Effectiveness of Placebo Treatments: A Systematic Review of Migraine Prophylaxis*, „JAMA Internal Medicine” (2013) nr 173(21), s. 1941-1951.

⁵³ Zob. tamże.

⁵⁴ Zob. J.B. Moseley, K. O'Malley, N.J. Petersen, T.J. Menke, B.A. Brody, D.H. Kuykendall i in., *A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee*, „The New England Journal of Medicine” 2002, t. 347, nr 2, s. 81-88.

⁵⁵ Zob. C.P. Schrøder, Ø. Skare, O. Reikerås, P. Mowinckel, J.I. Brox, *Sham Surgery versus Labral Repair or Biceps Tenodesis for Type II SLAP Lesions of the Shoulder: A Three-Armed Randomised Clinical Trial*, „British Journal of Sports Medicine” 51(2017) nr 24, s. 1759-1766; A. Louw, I. Diener, C. Fernández-de-Las-Peñas, E.J. Puente-dura, *Sham Surgery in Orthopedics: A Systematic Review of the Literature*, „Pain Medicine” 18(2017) nr 4, s. 736-750.

perymentalnych. Dane te potwierdzają, że (1) efekt placebo występuje w leczeniu dolegliwości bólowych, (2) placebo zmniejsza ból zarówno kliniczny, jak i wywoływany eksperymentalnie, (3) większą skutecznością cechują się fizyczne, nie zaś psychologiczne formy placebo. W efekcie wielkość i znaczenie analgezji placebo inspirują do kontynuowania badań naukowych nad zjawiskiem placebo i do stosowania placebo w praktyce klinicznej⁵⁶. Warto jednak podkreślić, że poza analgetycznym efektem placebo, występuje również hiperalgezja nocebo.

METODY WYWOŁYWANIA DZIAŁANIA PLACEBO

Działanie placebo może zostać wywołane różnymi metodami, między innymi poprzez warunkowanie klasyczne, sugestie słowne i uczenie się przez obserwację. Metody te wykorzystywane są zarówno w badaniach eksperymentalnych (do wzbudzenia działania placebo), jak i w praktyce klinicznej (do wyjaśniania tego działania). Badania eksperymentalne wykorzystujące metodę warunkowania klasycznego składają się przeważnie z dwóch etapów. Pierwszy to warunkowanie, w trakcie którego początkowo obojętny bodziec (placebo) kojarzony jest z osłabieniem bólu (zmniejszeniem nasilenia bólu), stając się w ten sposób bodźcem warunkowym. O efekcie placebo możemy mówić wtedy, gdy w drugiej części eksperymentu osoba badana nadal ocenia ból po otrzymaniu placebo jako słabszy, chociaż nie jest on już dalej zmniejszany. Efekt nocebo zaś występuje, gdy bodziec obojętny (placebo) kojarzony jest ze zwiększoną siłą bólu, a osoba badana – w drugiej części eksperymentu – ocenia ból po otrzymaniu placebo jako silniejszy. W pierwszych badaniach eksperymentalnych wykorzystujących metodę warunkowania klasycznego jako placebo stosowano obojętną maść⁵⁷, obecnie wykorzystuje się także zastrzyki⁵⁸, a największą popularnością cieszą się kolorowe bodźce świetlne⁵⁹.

⁵⁶ Zob. R. Klinger, L. Colloca, U. Bingel, H. Flor, *Placebo Analgesia: Clinical Applications*, „Pain” 155(2014) nr 6, s. 1055-1058.

⁵⁷ Zob. G.H. Montgomery, I. Kirsch, *Classical Conditioning and the Placebo Effect*, „Pain” 1997, t. 72, nr 1, s. 107-113; N.J. Voudouris, C.L. Peck, G. Coleman, *Conditioned Placebo Responses*, „Journal of Personality and Social Psychology” 1985, t. 48, nr 1, s. 47-53; Voudouris, Peck, Coleman, dz. cyt.

⁵⁸ Zob. J. Charron, P. Rainville, S. Marchand, *Direct Comparison of Placebo Effects on Clinical and Experimental Pain*, „The Clinical Journal of Pain” 22(2006) nr 2, s. 204-211.

⁵⁹ Zob. P. Bąbel, W. Adamczyk, K. Świder, E.A. Bajcar, P. Kicman, N. Lisińska, *How Classical Conditioning Shapes Placebo Analgesia: Hidden versus Open Conditioning*, „Pain Medicine” 2017, <https://doi.org/10.1093/pm/pnx177>; P. Bąbel, E.A. Bajcar, W. Adamczyk, P. Kicman, N. Lisińska, K. Świder i in., *Classical Conditioning without Verbal Suggestions Elicits Placebo Analgesia and Nocebo Hyperalgesia*, „PLoS One” 12(2017) nr 7, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171111>.

Metoda sugestii słownych polega na poinformowaniu osoby badanej, że jakieś oddziaływanie powodować będzie poprawę jej zdrowia, na przykład osłabienie bólu. Jeśli później to samo oddziaływanie będzie rzeczywiście wywoływało zmniejszenie bólu, mimo że nie zostały zastosowane żadne inne – prócz sugestii słownej – metody i środki, wówczas możemy mówić o wystąpieniu efektu placebo. Metodę taką wykorzystali w swoich badaniach Fabrizio Benedetti, Claudia Arduino i Martina Amanzio, informując osoby badane, że maść stosowana w badaniu ma silne działanie przeciwbólowe (w rzeczywistości było to placebo). Wykazali oni, że ból w miejscu posmarowanym maścią był mniej nasilony niż w miejscach, w których maści nie aplikowano⁶⁰. Również inne badania potwierdzają, że same sugestie mogą wywołać efekt placebo⁶¹. Analogicznie, jeżeli osoba badana otrzymuje informację, że jakieś oddziaływanie powodować będzie większy ból, a następnie rzeczywiście będzie odczuwała silniejszy ból po zastosowaniu tego oddziaływania, wówczas mówimy o efekcie nocebo⁶². Sugestie słowne są powszechnie wykorzystywane ze względu na łatwość ich stosowania – wystarczy odpowiednio skonstruowana instrukcja, która zostanie przekazana osobie badanej.

Początkowo w badaniach wykorzystywano więcej niż jedną metodę wywoływania działania placebo, łącząc warunkowanie klasyczne z sugestiami słownymi⁶³, przez co niemożliwe było dokładne określenie, która z powyższych metod jest skuteczniejsza oraz czy warunkowanie bez sugestii słownych może wywołać efekty placebo i nocebo. Najnowsze badania dowodzą jednak, że czyste warunkowanie, bez sugestii słownych, wystarczy, aby wywołać efekt placebo i nocebo⁶⁴. Z drugiej strony wyniki badań Benedettiego i współpracow-

org/10.1371/journal.pone.0181856; L. Colloca, P. Petrovic, T.D. Wager, M. Ingvar, F. Benedetti, *How the Number of Learning Trials Affects Placebo and Nocebo Responses*, „Pain” 2010, t. 151, nr 2, s. 430-439.

⁶⁰ Zob. F. Benedetti, C. Arduino, M. Amanzio, *Somatotopic Activation of Opioid Systems by Target-Directed Expectations of Analgesia*, „The Journal of Neuroscience” 19(1999) nr 9, s. 3639-3648.

⁶¹ Zob. F. Benedetti, M. Lanotte, L. Lopiano, L. Colloca, *When Words Are Painful: Unraveling the Mechanisms of the Nocebo Effect*, „Neuroscience” 147(2007) nr 2, s. 260-271.
L. Colloca, F. Benedetti, *Placebo Analgesia Induced by Social Observational Learning*, „Pain” 2009, t. 144, nr 1, s. 28-34. R. Klinger, S. Soost, H. Flor, M. Worm, *Classical Conditioning and Expectancy in Placebo Hypoalgesia: A Randomized Controlled Study in Patients with Atopic Dermatitis and Persons with Healthy Skin*, „Pain” 2007, t. 128, nr 1, s. 31-39.

⁶² Zob. Colloca, Benedetti, dz. cyt.

⁶³ Zob. ciż, *How Prior Experience Shapes Placebo Analgesia*, „Pain” 2006, t. 124, nr 1, s. 126-133. Montgomery, Kirsch, dz. cyt.; Voudouris, Peck, Coleman, *Conditioned Placebo Responses; ciż, Conditioned Response Models of Placebo Phenomena; ciż, The Role of Conditioning and Verbal Expectancy in the Placebo Response*, „Pain” 1990, t. 43, nr 1, s. 121-128.

⁶⁴ Zob. Babel, Adamczyk, Świder, Bajcar, Kicman, Lisińska, dz. cyt.; Babel, Bajcar, Adamczyk, Kicman, Lisińska, Świder i in., dz. cyt.; K.B. Jensen,

ników wykazały, że sugestie słowne mogą całkowicie znieść efekt wywołany warunkowaniem⁶⁵. Istnieją jednak także badania, w których wykazano, że warunkowanie wywołuje silniejszy efekt placebo niż sugestie słowne⁶⁶, a największy efekt placebo można uzyskać, stosując obydwie metody jednocześnie⁶⁷.

Ostatnią z przytoczonych metod wywoływania efektu placebo jest uczenie się przez obserwację. W sytuacji eksperymentalnej osoba badana proszona jest o obserwację innej osoby – tak zwanego modela. Może to być obserwacja modela zarówno „na żywo”⁶⁸, jak i na nagraniu video⁶⁹. Podobnie jak w przypadku warunkowania klasycznego, badanie takie składa się najczęściej z dwóch etapów. W pierwszym osoba badana obserwuje modela, gdy ten w rzeczywistości lub rzekomo otrzymuje bodźce bólowe. Model ocenia bodźce bólowe aplikowane po zastosowaniu placebo – którym mogą być na przykład kolorowe bodźce świetlne lub maść – jako słabsze. W drugim etapie osoba badana otrzymuje bodźce bólowe, które mają taką samą siłę (czego nie jest świadoma) zarówno po zastosowaniu placebo, jak i bez placebo. O efekcie placebo mówimy, gdy osoba badana ocenia bodźce bólowe po placebo jako słabsze. W podobny sposób można wywołać efekt nocebo. W takim przypadku model ocenia bodźce bólowe po placebo jako silniejsze.

Opisane powyżej metody wywoływania efektu placebo wykorzystywane są nie tylko w badaniach eksperymentalnych, ale również w praktyce klinicznej. Za ich pomocą tłumaczy się działanie i skuteczność różnego rodzaju terapii – zarówno placebo, jak i terapii aktywnych. Pacjent poddawany jest

I. Kirsch, S. Odomal, T.J. Kaptchuk, M. Ingvär, *Classical Conditioning of Analgesic and Hyperalgesic Pain Responses without Conscious Awareness*, „Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America” 112(2015) nr 25, s. 7863-7867.

⁶⁵ Zob. F. Benedetti, A. Pollo, L. Lopiano, M. Lanotte, S. Vighetti, I. Rainero, *Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Responses*, „The Journal of Neuroscience” 23(2003) nr 10, s. 4315-4323.

⁶⁶ Zob. Colloca, Benedetti, *Placebo Analgesia Induced by Social Observational Learning*.

⁶⁷ Zob. Vase, Riley, Price, dz. cyt.; Voudouris, Peck, Coleman, *The Role of Conditioning and Verbal Expectancy in the Placebo Response*.

⁶⁸ Zob. Colloca, Benedetti, *Placebo Analgesia Induced by Social Observational Learning*; T. Hunter, F. Siess, L. Colloca, *Socially Induced Placebo Analgesia: A Comparison of a Pre-Recorded versus Live Face-to-Face Observation*, „European Journal of Pain” 18(2014) nr 7, s. 914-922; K. Świder, P. Bałeł, *The Effect of the Sex of a Model on Nocebo Hyperalgesia Induced by Social Observational Learning*, „Pain” 154(2013) nr 8, s. 1312-1317; c i ż , *The Effect of the Type and Colour of Placebo Stimuli on Placebo Effects Induced by Observational Learning*, „PloS One” 11(2016) nr 11(6), <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158363>.

⁶⁹ Zob. Hunter, Siess, Colloca, dz. cyt., s. 914-922; E. Vögtle, A. Barke, B. Kröner-Herwig, *Nocebo Hyperalgesia Induced by Social Observational Learning*, „Pain” 154(2013) nr 8, s. 1427-1433; E. Vögtle, B. Kröner-Herwig, A. Barke, *Nocebo Hyperalgesia: Contributions of Social Observation and Body-Related Cognitive Styles*, „Journal of Pain Research” 9(2016), s. 241-249.

początkowo działaniu metody aktywnej i uczy się, że powoduje ona poprawę lub pogorszenie jego stanu zdrowia, w tym zmniejszenie lub zwiększenie bólu. Następnie, gdy ta sama osoba otrzyma placebo mające taką samą formę, jak terapia aktywna, i w dalszym ciągu będzie odczuwała poprawę lub pogorszenie swojego stanu, możemy mówić o wystąpieniu odpowiednio efektu placebo lub nocebo. Nawet jeśli zostanie poddana terapii aktywnej, to na jej skuteczność wpłynie wcześniejsze doświadczenie z tą samą lub podobną metodą leczenia. W obu przypadkach skuteczność działania zastosowanego leczenia może zostać wytłumaczona warunkowaniem klasycznym. Jeśli zaś pacjent otrzymuje informację, że tabletkę, którą ma zażywać, będzie powodowała złagodzenie (lub nasilenie) jego dolegliwości i odczuje po jej zażyciu poprawę (lub pogorszenie) zdrowia, mimo że tabletkę ta faktycznie jest jedynie placebo, to wówczas mamy do czynienia z efektem placebo (lub nocebo). W tym przypadku działanie placebo będzie wywołane sugestią słowną. Sugestie słowne można wykorzystać również w przypadku aktywnej terapii. Jeżeli pacjent otrzyma na przykład witaminę C, ale zostanie poinformowany, że jest to lek przeciwbólowy, a następnie odczuje złagodzenie odczuwanego bólu, to wystąpi efekt placebo. Gdy natomiast pacjent dostrzeże poprawę stanu zdrowia lub samopoczucia drugiej osoby bądź zmniejszenie nasilenia jej bólu w wyniku danego oddziaływania (aktywnej terapii lub placebo), zachodzi większe prawdopodobieństwo, że również u niego terapia ta przyniesie rezultaty. Mechanizm ten może wywoływać również skutek przeciwny: gdy jakieś oddziaływanie nie przynosi pozytywnych rezultatów u innych, możemy uznać, że jest ono nieskuteczne, a tym samym zwiększa się prawdopodobieństwo, że i w naszym przypadku nie odniesie pozytywnych skutków. W takich przypadkach stwierdzamy działanie uczenia się przez obserwację. Zastosowanie w praktyce klinicznej – podobnie jak w badaniach eksperymentalnych – więcej niż jednej metody wywoływania efektu placebo prowadzi do wzmocnienia uzyskanych rezultatów (pozytywnych lub negatywnych).

MECHANIZMY DZIAŁANIA PLACEBO

W literaturze przedmiotu można odnaleźć kilka teorii i modeli, które przybliżają mechanizm działania placebo. Najważniejsze z nich wyjaśniają to działanie przez odniesienie do oczekiwań i warunkowania klasycznego. Dwie wiodące koncepcje opisują oczekiwania jako mechanizm działania placebo: Irvinga Kirscha teoria oczekiwań reakcji⁷⁰ oraz model zaproponowany przez

⁷⁰ Zob. I. K i r s c h, *Response Expectancy as a Determinant of Experience and Behavior*, „American Psychologist” 40(1985) nr 11, s. 1189-1202; t e n ż e, *Response Expectancy Theory and Application: A Decennial Review*, „Applied and Preventive Psychology” 6(1997) nr 2, s. 69-79.

Luanę Collocę i Franklina G. Millera⁷¹. Zgodnie z teorią Kirscha, oczekiwania reakcji dotyczą przewidywania własnych reakcji niewolincjonalnych, czyli mających charakter automatyczny, doświadczanych jako pojawiające się bez zaangażowania woli, takich jak ból czy emocje. Oczekiwanie pojawienia się reakcji niewolincjonalnej może wywołać daną reakcję lub ją zmienić. Oczekiwania reakcji wpływają na subiektywne doświadczenia, funkcje fizjologiczne i zachowania wolincjonalne (jawne). Działanie podanego placebo zależy od oczekiwań reakcji – oczekiwań, które wywołują zgodne z nimi skutki, to jest efekt placebo lub nocebo⁷².

Według modelu Collocy i Millera działanie placebo wywoływane jest na drodze przetwarzania sygnałów psychospołecznych docierających z otoczenia. Wcześniej opisano trzy metody wzbudzenia tego działania: warunkowanie klasyczne, sugestie słowne i uczenie się przez obserwację. W omawianym modelu wszystkie te trzy metody wzbudzają oczekiwania, a efekt placebo lub nocebo wywoływany jest za ich pośrednictwem⁷³. Istnieje stosunkowo niewiele badań, w których działanie placebo wywołano wyłącznie za pomocą sugestii słownych⁷⁴, a tylko w nielicznych przeprowadzono pomiar oczekiwań, nie można zatem jednoznacznie potwierdzić roli oczekiwań w uzyskiwaniu efektu placebo przez sugestie słowne. Jednakże przeprowadzone przez Bąbla badanie, w którym pomiar oczekiwań miał miejsce tuż po podaniu sugestii słownej dotyczącej hiperalgetycznego działania placebo, wykazało wpływ oczekiwań na powstały efekt nocebo⁷⁵.

Podobna sytuacja dotyczy badań wzbudzenia działania placebo na drodze warunkowania klasycznego: chociaż badań takich przeprowadzono wiele, jedynie w kilku z nich zmierzono oczekiwania wzbudzone przez samą procedurę warunkowania klasycznego bez dodatkowych sugestii słownych dotyczących znieczulającego lub zwiększającego ból działania placebo⁷⁶. Niektóre z tych badań

⁷¹ Zob. L. Collocę, F.G. Millera, *How Placebo Responses Are Formed: A Learning Perspective*, „Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences” 366(2011) nr 1572, s. 1859-1869.

⁷² Zob. Kirscha, *Response Expectancy as a Determinant of Experience and Behavior*.

⁷³ Zob. Collocę, Miller, dz. cyt.

⁷⁴ Zob. Manzio, Benedetti, *Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems*, „The Journal of Neuroscience” 19(1999) nr 1, s. 484-494; P.M. Aslaksen, M.A. Flaten, *The Roles of Physiological and Subjective Stress in the Effectiveness of a Placebo on Experimentally Induced Pain*, „Psychosomatic Medicine” 70(2008) nr 7, s. 811-818; P.J. de Jong, R. van Baast, A. Arntz, H. Merckelbach, *The Placebo Effect in Pain Reduction: The Influence of Conditioning Experiences and Response Expectancies*, „International Journal of Behavioral Medicine” 3(1996) nr 1, s. 14-29; Montgomery, Kirscha, dz. cyt.

⁷⁵ Zob. Bąbel, *Psychologiczne mechanizmy negatywnego działania placebo. Analiza empiryczna*, „Studia Psychologiczne” 46(2008) nr 1, s. 13-24.

⁷⁶ Zob. Bąbel, Bajcar, Adamczyk, Kicman, Lisińska, Świderin., dz. cyt.; Bąbel, Adamczyk, Świder, Bajcar, Kicman, Lisińska, dz. cyt.; de Jong, van

wykazały jednoznacznie, że mechanizmem działania placebo wywołanego przez warunkowanie są oczekiwania⁷⁷. Metoda warunkowania klasycznego nie wyklucza zatem udziału procesów poznawczych (oczekiwań) w działaniu placebo. W takim ujęciu skutki działania placebo nie zależą jedynie od kojarzenia bodźca obojętnego i bezwarunkowego, ale także od informacji, które – wskutek warunkowania – niesie ze sobą bodziec warunkowy i które mogą wywoływać oczekiwania⁷⁸.

Tylko w jednym przypadku badacze próbowali odpowiedzieć na pytanie, czy działanie placebo wywoływane za pomocą uczenia się przez obserwację przebiega – jak sugeruje model Collocy i Millera⁷⁹, a także koncepcja Kirscha⁸⁰ – za pośrednictwem oczekiwań. Eksperyment, który przeprowadzili, potwierdził ważną rolę oczekiwań we wzbudzeniu przeciwbólowego efektu placebo poprzez uczenie się przez obserwację⁸¹.

Drugim mechanizmem działania placebo (obok oczekiwań) jest warunkowanie klasyczne⁸². Należy wyjaśnić, że warunkowanie w kontekście badań nad placebo należy rozumieć na dwa sposoby: jako metodę wywoływania działania placebo (opisaną we wcześniejszym podrozdziale) i jako mechanizm działania placebo. W tym ostatnim ujęciu efekty placebo i nocebo są reakcją warunkową, powstałą poprzez skojarzenie bodźca warunkowego (placebo, na przykład koloru lub kształtu tabletki) i bodźca bezwarunkowego (aktywnego składnika tabletki)⁸³. Wyniki najnowszych badań wskazują, że analgezja placebo, jak również hiperalgezja nocebo nie tylko mogą zostać wywołane przez warun-

Baast, Arntz, Merckelbach, dz. cyt.; Montgomery, Kirsch, dz. cyt.; Voudouris, Peck, Coleman, *The Role of Conditioning and Verbal Expectancy in the Placebo Response*, s. 121-128.

⁷⁷ Zob. N. Corsi, L. Colloca, *Placebo and Nocebo Effects: The Advantage of Measuring Expectations and Psychological Factors*, „Frontiers in Psychology” 2017, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2017.00308/full>; I. Kirsch, J. Kong, P. Sadler, P. Spaeth, A. Cook, T.J. Kaptchuk i in., *Expectancy and Conditioning in Placebo Analgesia: Separate or Connected Processes?*, „Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice” 1(2014) nr 1, s. 51-59; Montgomery, Kirsch, dz. cyt.; D.D. Price, L.S. Milling, I. Kirsch, A. Duff, G.H. Montgomery, S.S. Nicholls, *An Analysis of Factors That Contribute to the Magnitude of Placebo Analgesia in an Experimental Paradigm*, „Pain” 1999, t. 83, nr 2, s.147-156.

⁷⁸ Zob. R.A. Rescorla, *Pavlovian Conditioning: It's Not What You Think It Is*, „American Psychologist” 43(1988) nr 3, s. 151-160; Kirsch, *Response Expectancy as a Determinant of Experience and Behavior*.

⁷⁹ Zob. Colloca, Miller, dz. cyt.

⁸⁰ Zob. Kirsch, *Response Expectancy as a Determinant of Experience and Behavior*.

⁸¹ Zob. L. Koban, T.D. Wager, *Beyond Conformity: Social Influences on Pain Reports and Physiology*, „Emotion” 16(2016) nr 1, s. 24-32.

⁸² Zob. I. Wickramasekera, *A Conditioned Response Model of the Placebo Effect*, „Biofeedback and Self-Regulation” 5(1980) nr 1, s. 5-18.

⁸³ Zob. tamże.

kowanie klasyczne bez udziału świadomości⁸⁴, ale i nie muszą być mediowane przez oczekiwania⁸⁵. Innymi słowy, kiedy warunkowanie klasyczne przebiega bez udziału świadomości i (lub) jego efekty nie są osiągane za pośrednictwem oczekiwań, możemy mówić, że stanowi ono również mechanizm – a nie tylko metodę – wywoływania działania placebo.

Należy przy tym podkreślić, że teorie warunkowania klasycznego i oczekiwań reakcji nie wykluczają się wzajemnie⁸⁶. Warunkowanie jest jedną z metod wzbudzenia oczekiwań, obok sugestii słownych i uczenia się przez obserwację. Warunkowanie klasyczne przebiega wówczas z udziałem świadomości i za pośrednictwem oczekiwań. Kiedy jednak dokonuje się bez udziału świadomości i nie jest mediowane przez oczekiwania, może również stanowić niezależny mechanizm działania placebo. Oczekiwania i warunkowanie mogą zatem reprezentować dwa aspekty tego samego procesu, a wyniki wielu badań dają się wyjaśnić przez odwołanie do obu koncepcji. Dlatego wydaje się, że oczekiwania i warunkowanie nie są przeciwnymi lub niezależnymi procesami – niektórzy badacze sugerują nawet porzucenie dychotomicznego podejścia do mechanizmów działania placebo⁸⁷.

Mówiąc o mechanizmach działania placebo, należy wspomnieć o czynniku emocjonalnym, który również kształtuje reakcję placebo – o lęku⁸⁸. Z klasycznych już badań wynika, że placebo oddziałuje na ból, zmniejszając odczuwany lęk⁸⁹. Nowsze badania również wskazują, że podanie placebo związane jest ze spadkiem

⁸⁴ Zob. K.B. Jensen, T.J. Kaptchuk, I. Kirsch, J. Raicek, K.M. Lindstrom, C. Berna i in., *Nonconscious Activation of Placebo and Nocebo Pain Responses*, „Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America” 109(2012) nr 39, s. 15959-15964; Jensen, Kirsch, Odumal, Kaptchuk, Ingvar, dz. cyt.; G.L. Petersen, N.B. Finnerup, K. Groesen, H.K. Pilegaard, I. Tracey, F. Benedetti i in., *Expectations and Positive Emotional Feelings Accompany Reductions in Ongoing and Evoked Neuropathic Pain Following Placebo Interventions*, „Pain” 155(2014) nr 12, s. 2687-2698.

⁸⁵ Zob. Bąbel, Adamczyk, Świder, Bajcar, Kicman, Lisińska, dz. cyt.; Bąbel, Bajcar, Adamczyk, Kicman, Lisińska, Świder i in., dz. cyt.

⁸⁶ Zob. Bąbel, *Psychologiczne mechanizmy działania placebo: warunkowanie klasyczne a oczekiwania*.

⁸⁷ Zob. I. Kirsch, *Conditioning, Expectancy, and the Placebo Effect: Comment on Stewart-Williams and Podd*, „Psychological Bulletin” 130(2004) nr 2, s. 341-345; S. Stewart-Williams, J. Podd, *The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate*, „Psychological Bulletin” 130(2004) nr 2, s. 324-340.

⁸⁸ Zob. P. Bąbel, *Lęk jako mechanizm analgetycznego i hiperalgetycznego działania placebo*, „Ból” 6(2005) nr 4, s. 6-10.

⁸⁹ Zob. F.J. Evans, *The Placebo Response in Pain Reduction*, w: *Advances in Neurology International Symposium on Pain*, t. 4, red. J.J. Bonica, Raven Press, New York 1974, s. 289-296; tenże, *Expectancy, Therapeutic Instructions, and the Placebo Response*, w: *Placebo: Theory, Research, and Mechanisms*, red. L. White, B. Tursky, G.E. Schwartz, Guilford Press, New York 1985, s. 215-228; T. McGlashan, F.J. Evans, M.T. Orne, *Nature of Hypnotic Analgesia and Placebo Response to Experimental Pain*, „Psychosomatic Medicine” 31(1969) nr 3, s. 227-246.

poziomu lęku⁹⁰ oraz zmniejszeniem aktywności rejonów mózgu związanych z przetwarzaniem lęku⁹¹. Hiperalghezja nocebo związana jest natomiast ze wzrostem jego poziomu⁹². Stwierdzono, że redukcja stresu stanowi istotny czynnik wpływający na analgetyczny efekt placebo⁹³. Wykazano także, że wysoki poziom strachu przed bólem (rozumiany jako stała cecha badanej osoby) znosi⁹⁴ lub redukuje⁹⁵ analgetyczny efekt placebo. Z kolei poziom strachu (rozumiany jako chwilowy, przemijający stan osoby badanej w czasie badania) okazał się istotnym predyktorem analgezji placebo⁹⁶.

Wprawdzie Frederick J. Evans uważa lęk za odrębny mechanizm działania placebo⁹⁷, wydaje się jednak, że lęk stanowi raczej rezultat oczekiwań i warunkowania niż samodzielną przyczynę działania placebo⁹⁸. Niezależnie jednak od tego, która z tych koncepcji zostanie ostatecznie potwierdzona, w modelu Colloca i Millera⁹⁹ należałoby uwzględnić wpływ lęku i strachu na działanie placebo.

⁹⁰ Zob. L. Vase, M.E. Robinson, G.N. Verne, D.D. Price, *Increased Placebo Analgesia over Time in Irritable Bowel Syndrome (IBS) Patients Is Associated with Desire and Expectation but Not Endogenous Opioid Mechanisms*, „Pain” 2005, t. 115, nr 3, s. 338-347.

⁹¹ Zob. P. Petrovic, T. Dietrich, P. Fransson, J. Andersson, K. Carlsson, M. Ingvar, *Placebo in Emotional Processing – Induced Expectations of Anxiety Relief Activate a Generalized Modulatory Network*, „Neuron” 2005, t. 46, nr 6, s. 957-969; T.D. Wager, *Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain*, „Science” 2004, t. 303, nr 5661, s. 1162-1167.

⁹² Zob. F. Benedetti, M. Amanzio, *The Neurobiology of Placebo Analgesia: From Endogenous Opioids to Cholecystokinin*, „Progress in Neurobiology” 1997, t. 52, nr 2, s. 109-125; L. Colloca, F. Benedetti, *Nocebo Hyperalgesia: How Anxiety Is Turned into Pain*, „Current Opinion in Anaesthesiology” 20(2007) nr 5, s. 435-439.

⁹³ Zob. P.M. Aslaksen, M. Bystad, S.M. Vambheim, M.A. Flaten, *Gender Differences in Placebo Analgesia: Event-Related Potentials and Emotional Modulation*, „Psychosomatic Medicine” 73(2011) nr 2, s. 193-199; Aslaksen, Flaten, dz. cyt.; A. Pollo, S. Vighetti, I. Rainero, F. Benedetti, *Placebo Analgesia and the Heart*, „Pain” 2003, t. 102, nr 1-2, s. 125-133.

⁹⁴ Zob. P.S. Lyby, P.M. Aslaksen, M.A. Flaten, *Is Fear of Pain Related to Placebo Analgesia?*, „Journal of Psychosomatic Research” 68(2010) nr 4, s. 369-377.

⁹⁵ Zob. P.M. Aslaksen, P.S. Lyby, *Fear of Pain Potentiates Nocebo Hyperalgesia*, „Journal of Pain Research” 8(2015), s. 703-710; P.S. Lyby, P. Solvoll, P.M. Aslaksen, M.A. Flaten, *Variability in Placebo Analgesia and the Role of Fear of Pain-an ERP Study*, „Pain” 152(2011) nr 10, s. 2405-2412.

⁹⁶ Zob. Babel, Bajcar, Adamczyk, Kicman, Lisińska, Świderiń, dz. cyt.; D.J. Scott, C.S. Stohler, C.M. Egnatuk, H. Wang, R.A. Koeppe, J.K. Zubieta, *Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses*, „Archives of General Psychiatry” 65(2008) nr 2, s. 220-231.

⁹⁷ Zob. Evans, *The Placebo Response in Pain Reduction; t e n ż e, Expectancy, Therapeutic Instructions, and the Placebo Response*.

⁹⁸ Zob. Babel, *Psychologiczne mechanizmy negatywnego działania placebo. Analiza empiryczna*; de Jong, van Baast, Arntz, Merckelbach, dz. cyt.; Vase, Robinson, Verne, Price, dz. cyt.

⁹⁹ Zob. Colloca, Miller, dz. cyt.

Model ten powinien również ujmować warunkowanie klasycznie nie tylko jako metodę, ale również jako mechanizm wywoływania działania placebo.

Warto też podkreślić, że choć omówione mechanizmy działania placebo mają charakter psychologiczny, to uruchamiają one procesy neurochemiczne, które są odpowiedzialne za powstawanie efektów placebo i nocebo¹⁰⁰. Dlatego nie można się zgodzić z przedstawionymi we wstępie artykułu definicjami słownikowymi, które sugerują, że mechanizm działania placebo ma charakter wyłącznie psychologiczny.

ETYCZNE ASPEKTY STOSOWANIA PLACEBO

Placebo wykorzystywane jest w praktyce medycznej i w badaniach klinicznych, jego stosowanie wzbudza jednak kontrowersje i stanowi przedmiot ożywionej dyskusji toczonej przez naukowców, etyków i lekarzy.

Placebo stosuje się powszechnie w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności leków lub nowych procedur terapeutycznych. Najprostszy schemat tego rodzaju badań jest następujący: osoby badane zostają przydzielone do dwóch niezależnych grup, w jednej grupie podaje się lek (lub stosuje nową terapię), w drugiej zaś – placebo, a następnie porównuje się skuteczność leczenia w obu grupach. Osoby biorące udział w badaniach nie są informowane, czy przyjmują lek (otrzymują aktywną terapię), czy placebo, informacja taka może bowiem wywołać u nich specyficzne oczekiwania, które mogłyby następnie wpłynąć na wyniki. Badanie, w którym tylko osoba je prowadząca wie, jakiemu oddziaływaniu poddawane są osoby badane, nazywa się badaniem z próbą pojedynczo ślełą. W wielu przypadkach również osoby prowadzące badanie nie wiedzą, którzy z badanych otrzymują lek (aktywną terapię), a którzy placebo, aby bezwiednie nie wpływać na oczekiwania badanych dotyczące skuteczności otrzymywanego leczenia – mamy wówczas do czynienia z badaniem z próbą podwójnie ślełą. Prowadzone są również badania z próbą potrójnie ślełą, w których specyfiki stosowanych oddziaływań nie znają nie tylko osoby prowadzące badanie i poddawane badaniu, ale również osoba, która analizuje jego wyniki. Taki schemat badania ma na celu zapobieganie ewentualnemu tendencyjnemu doborowi metod analizy, które mogłyby stwierdzić skuteczność faktycznie nieskutecznych leków lub terapii.

Chociaż skuteczność leków i innych terapii najczęściej testuje się za pomocą badań randomizowanych z kontrolną grupą placebo¹⁰¹, metoda ta kry-

¹⁰⁰ Zob. B e n e d e t t i, *Placebo Effects*; S.M. S c h a f e r, S. G e u t e r, T.D. W a g e r, *Mechanisms of Placebo Analgesia: A Dual-Process Model Informed by Insights from Cross-Species Comparisons*, „Progress in Neurobiology” 2018, nr 160, s. 101-122.

¹⁰¹ Zob. F.G. M i l l e r, H. B r o d y, *What Makes Placebo-Controlled Trials Unethical?*, „The American Journal of Bioethics” 2(2002) nr 2, s. 3-9.

tykowana jest przez przeciwników stosowania placebo. Zwracają oni uwagę między innymi na to, że nieudzielenie osobie badanej pełnej informacji o przebiegu badania i o charakterze podejmowanych wobec niej działań uniemożliwia jej wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu, a zakwalifikowanie jej do grupy otrzymującej placebo sprawia, że osoba ta zostaje czasowo pozbawiona skutecznej terapii. Powołując się na zapisy Deklaracji Helsińskiej, która określa etyczne zasady prowadzenia badań klinicznych z udziałem ludzi, krytycy zalecają rezygnację z grup kontrolnych, w których podaje się placebo, i proponują porównywanie nowych terapii z tymi, których skuteczność została już potwierdzona¹⁰².

Zwolennicy stosowania placebo przekonują natomiast, że wykorzystywanie w badaniach klinicznych grup otrzymujących placebo jest niezbędne, jeśli chce się uzyskać pełne i wiarygodne dane dotyczące skuteczności nowych procedur leczniczych¹⁰³. Porównując nową terapię ze znaną, można wnioskować o jej skuteczności tylko wtedy, gdy okazuje się lepsza niż ta, z którą jest porównywana. Jeśli jednak przynosi gorsze rezultaty, trudno orzec, czy jest po prostu mniej skuteczna, czy też w ogóle nieskuteczna. W takim przypadku, chcąc uzyskać obiektywną ocenę jej skuteczności, należałoby ją porównać z placebo. Testy takie warto prowadzić, gdyż nowe metody leczenia, nawet jeśli okazują się mniej skuteczne niż te, z którymi są porównywane, mogą być użyteczne w sytuacjach, w których niemożliwe jest zastosowanie standardowego leczenia¹⁰⁴.

Zwolennicy stosowania placebo zwracają też uwagę na różnicę między badaniami klinicznymi a praktyką medyczną. Celem tej ostatniej jest opieka nad pacjentem, badania kliniczne natomiast mają za zadanie testowanie hipotez badawczych. Te odrębne cele wiążą się z różnymi wymaganiami etycznymi. Osoba, która godzi się wziąć udział w eksperymencie, powinna zostać poinformowana, że głównym celem eksperymentatora jest dążenie do

¹⁰² Zob. T.L. Beauchamp, J.F. Childress, *Principles of Biomedical Ethics*, Oxford University Press, New York 2013; B. Freedman, K.C. Glass, C. Weijer, *Placebo Orthodoxy in Clinical Research II: Ethical, Legal, and Regulatory Myths*, „The Journal of Law, Medicine & Ethics” 24(1996) nr 3, s. 252-259; K.J. Rothman, K.B. Michaels, *The Continuing Unethical Use of Placebo Controls*, „New England Journal of Medicine” 1994, t. 331, nr 6, s. 394-398; c i ż, *When Is It Appropriate to Use a Placebo Arm in a Trial?*, w: *The Science of the Placebo: Toward an Interdisciplinary Research Agenda*, red. H.A. Guess, A. Kleinman, J.W. Kusek, L.W. Engel, BMJ Books, London 2002, s. 227-235.

¹⁰³ Zob. S.S. Ellenberg, R. Temple, *Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments. Part 2: Practical Issues and Specific Cases*, „Annals of Internal Medicine” 2000, t. 133, nr 6, s. 464-470; J. Millum, C. Grady, *The Ethics of Placebo-Controlled Trials: Methodological Justifications*, „Contemporary Clinical Trials” 2013, t. 36, nr 2, s. 510-514; S.J. Pocock, *The Pros and Cons of Non-Inferiority (Equivalence) Trials*, w: *The Science of the Placebo*, s. 236-248; R. Temple, *Placebo Controlled Trials and Active Controlled Trials: Ethics and Inference*, w: *The Science of the Placebo*, s. 209-226.

¹⁰⁴ Zob. Temple, dz. cyt.

prawdy naukowej, a jej relacja z osobą prowadzącą badania nie ma charakteru terapeutycznego. Powinna również wiedzieć, że dobór do grup badawczych jest losowy oraz że prawdopodobieństwo włączenia jej do grupy, w której może być stosowana procedura nie najlepiej odpowiadająca jej potrzebom i kondycji zdrowotnej, wynosi 50%¹⁰⁵. Aby mogła udzielić zgody na badania w sposób świadomy, powinna również otrzymać informacje o możliwych korzyściach i zagrożeniach związanych z leczeniem lub jego brakiem¹⁰⁶. Obowiązkiem badacza jest zminimalizowanie ewentualnego dyskomfortu płynącego z udziału w badaniu, a po jego zakończeniu zapewnienie uczestniczącej w nim osobie dostępu do procedury terapeutycznej o udowodnionej skuteczności. Należy przy tym podkreślić, że poddanie osób badanych działaniu placebo można zaakceptować tylko wtedy, gdy wiedza uzyskana w wyniku badań zostanie wykorzystana do udoskonalania technik terapeutycznych i wyeliminowania nieskutecznych, kosztownych i potencjalnie szkodliwych terapii.

Placebo jest również powszechnie wykorzystywane w praktyce medycznej¹⁰⁷. Systematyczna analiza badań przeprowadzonych w różnych krajach wykazała, że odsetek lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, którzy przynajmniej raz w swojej karierze zawodowej zastosowali placebo, wynosi od 17% do 80%, odsetek pielęgniarek zaś – od 51% do 100%¹⁰⁸. Faktycznie odsetek lekarzy stosujących placebo może być nawet wyższy. Badania prowadzone przez Bąbla¹⁰⁹ wykazały, że lekarze istotnie częściej deklarują stosowanie placebo wówczas, gdy w kierowanych do nich pytaniach kwestionariuszowych

¹⁰⁵ Zob. Beauchamp, Childress, dz. cyt.

¹⁰⁶ Zob. A. Schaffer, *The Ethics of the Randomized Clinical Trial*, „New England Journal of Medicine” 1982, t. 307, nr 12, s. 719-724.

¹⁰⁷ Zob. M.J. Baldwin, K. Wartolowska, A.J. Carr, *A Survey on Beliefs and Attitudes of Trainee Surgeons towards Placebo*, „BMC Surgery” 16(2016), <https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12893-016-0142-5>; P. Bąbel, *The Effect of Question Wording in Questionnaire Surveys on Placebo Use in Clinical Practice*, „Evaluation & the Health Professions” 35(2012) nr 4, s. 447-461; tenże, *Use of Placebo Interventions in Primary Care in Poland*, „Medical Principles and Practice” 22(2013) nr 5, s. 484-488; J. Braga-Simões, P.S. Costa, J. Yaphé, *Placebo Prescription and Empathy of the Physician: A Cross-Sectional Study*, „European Journal of General Practice” 223(2017) nr 1, s. 98-104; J. Howick, F.L. Bishop, C. Heneghan, J. Wolstenholme, S. Stevens, F.R. Hobbs in., *Placebo Use in the United Kingdom: Results from a National Survey of Primary Care Practitioners*, „PLoS One” 8(2013) nr 3, <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058247>; Fässler, Meissner, Schneider, Linde, dz. cyt.; K. Meissner, L. Höfner, M. Fässler, K. Linde, *Widespread Use of Pure and Impure Placebo Interventions by GPs in Germany*, „Family Practice” 29(2012) nr 1, s. 79-85; K. Wartolowska, D.J. Beard, A.J. Carr, *Attitudes and Beliefs about Placebo Surgery among Orthopedic Shoulder Surgeons in the United Kingdom*, „PLoS One” 9(2014) nr 3, <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091699>.

¹⁰⁸ Zob. Fässler, Meissner, Schneider, Linde, dz. cyt.

¹⁰⁹ Zob. Bąbel, *The Effect of Question Wording in Questionnaire Surveys on Placebo Use in Clinical Practice*.

zamiast słowa „placebo”, z którym wiążą się pewne negatywne konotacje, pojawia się – definiowany identycznie jak placebo – termin „niespecyficzne metody terapeutyczne”.

Lekarze oczekują przede wszystkim, że stosowane przez nich procedury placebo wywołają korzystne i sprzyjające terapii efekty psychologiczne, chociaż część z nich sądzi, że mogą również prowadzić do korzystnych zmian somatycznych¹¹⁰. Procedury placebo uważają za dopuszczalne, jeśli ich efektem są pozytywne zmiany u pacjentów¹¹¹. Zarazem jednak oceniają te procedury jako problematyczne ze względu na konieczność stosowania decepcji¹¹².

Wyniki badań wskazują, że użycie placebo może być w pewnych sytuacjach rzeczywiście korzystne dla pacjenta i dla przebiegu leczenia¹¹³. Najbardziej przekonujących argumentów na rzecz włączania placebo do praktyki medycznej dostarczają jednak badania, które pokazują, że dzięki jego zastosowaniu ograniczyć można użycie substancji, których długotrwałe stosowanie wywołuje negatywne skutki zdrowotne. Okazało się, że stopniowe zastępowanie substancji farmakologicznie czynnej (na przykład morfiny) przez substancję nieaktywną może doprowadzić do tego, że ta ostatnia zacznie pozorować działanie substancji czynnej, wywołując efekty terapeutyczne podobne do wywoływanych przez substancję czynną, to znaczy prowadzić do zniesienia bólu¹¹⁴. Zastosowanie tej procedury niesie oczywiste korzyści dla pacjenta: pozwala na przyjmowanie mniejszych dawek leku, ogranicza dokuczliwe efekty uboczne związane z jego stosowaniem, zmniejsza ryzyko uzależnienia, a także zmniejsza koszty leczenia.

Największe nawet, potwierdzone zalety stosowania placebo nie znoszą jednak podstawowego zarzutu etycznego. Podanie placebo wymaga bowiem jakiejś formy decepcji, co – zdaniem etyków – wyklucza możliwość jego stosowania w relacji lekarz (terapeuta)–pacjent¹¹⁵. Nieinformowanie pacjenta o podejmowanych wobec niego oddziaływaniach nie tylko narusza jego prawo do decydowania o sobie, lecz może również podważyć zaufanie do lekarza,

¹¹⁰ Zob. Baldwin, Wartolowska, Carr, dz. cyt.; Meissner, Höfner, Fässler, Linde, dz. cyt.; Fässler, Meissner, Schneider, Linde, dz. cyt.; Wartolowska, Beard, Carr, dz. cyt.

¹¹¹ Zob. Baldwin, Wartolowska, Carr, dz. cyt.; Howick, Bishop, Heneghan, Wolstenholme, Stevens, Hobbs i in., dz. cyt.; Meissner, Höfner, Fässler, Linde, dz. cyt.; Wartolowska, Beard, Carr, dz. cyt.

¹¹² Zob. Fässler, Meissner, Schneider, Linde, dz. cyt.

¹¹³ Zob. F. Benedetti, *Mechanisms of Placebo and Placebo-Related Effects across Diseases and Treatments*, „Annual Review of Pharmacology and Toxicology” 48(2008), s. 33-60.

¹¹⁴ Zob. L. Colloca, P. Encck, D. DeGrazia, *Relieving Pain Using Dose-Extending Placebos: A Scoping Review*, „Pain” 157(2016) nr 8, s. 1590-1598.

¹¹⁵ Zob. S. Bok, *Ethical Issues in Use of Placebo in Medical Practice and Clinical Trials*, w: *The Science of the Placebo*, s. 53-74.

a także do innych specjalistów oraz do instytucji świadczących pomoc oraz prowadzić do zmniejszenia skuteczności przyszłych oddziaływań terapeutycznych¹¹⁶. Niektórzy badacze stoją jednak na stanowisku, że decepcja może być usprawiedliwiona w pewnych okolicznościach, musi jednak wynikać z chęci niesienia pomocy i mieć na celu wyłącznie poprawę stanu pacjenta¹¹⁷. Zalecają jednak, by ograniczać wykorzystywanie placebo i towarzyszącą mu decepcję do sytuacji, w których inne sposoby radzenia sobie z uciążliwymi dla pacjenta objawami nie są znane lub dostępne. Podkreślają przy tym, że cel zastosowania placebo powinno stanowić łagodzenie objawów i poprawa kondycji pacjenta, nie zaś eliminowanie zgłaszanych przez niego skarg somatycznych.

Powyższe zastrzeżenia dotyczące wykorzystania placebo wynikają z założenia, że decepcja jest z nim nierozzerwalnie związana. Ostatnie badania pozwalają jednak kwestionować to założenie. Przełomowy eksperyment, przeprowadzony przez Teda J. Kaptchuka i współpracowników¹¹⁸, wykazał, że placebo może prowadzić do poprawy stanu osób badanych także wówczas, gdy zostały one poinformowane, iż podawany im środek jest chemicznie obojętny. Co więcej, efekt działania placebo uzyskiwano nawet wtedy, gdy podawany środek określano wprost słowem „placebo”. Kolejne badania potwierdziły wyniki uzyskane przez zespół Kaptchuka, dostarczając dodatkowych dowodów na to, że decepcja nie jest warunkiem działania placebo i nie musi być elementem procedury stosowania placebo¹¹⁹. Ponadto najnowsze badania wskazują, że efekty wywołane przez placebo podawane w sposób jawny (bez decepcji) mogą być porównywalne z efektami wywoływanymi przez placebo, którego podaniu towarzyszy decepcja¹²⁰.

Rozważając wykorzystanie placebo, należy mieć na uwadze związane z tym możliwe negatywne konsekwencje. Może się zdarzyć, że wbrew intencji osoby

¹¹⁶ Zob. R. K a n a n a n, *When Physicians Deceive*, „American Journal of Bioethics” 9(2009) nr 12, s. 29-30.

¹¹⁷ Zob. M. R a w l i n s o n C r e n s h a w, *Truth-Telling and Paternalism in the Clinic: Philosophical Reflections on the Use of Placebos in Medical Practice*, w: *Placebo: Theory, Research, and Mechanisms*, s. 403-418; B. F o d d y, *A Duty to Deceive: Placebos in Clinical Practice*, „The American Journal of Bioethics” 9(2009) nr 12, s. 4-12; t e n ż e, *Justifying Deceptive Placebos*, w: *Placebo Talks*, red. A. Raz, C.S. Harris, Oxford University Press, Oxford 2016, s. 52-68.

¹¹⁸ Zob. T.J. K a p t c h u k, E. F r i e d l a n d e r, J.M. K e l l e y, M.N. S a n c h e z, E. K o k k o t o u, J.P. S i n g e r i n., *Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome*, „PloS One” 5(2010) nr 12, <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015591>.

¹¹⁹ Zob. J.M. K e l l e y, T.J. K a p t c h u k, C. C u s i n, S. L i p k i n, M. F a v a, *Open-Label Placebo for Major Depressive Disorder: A Pilot Randomized Controlled Trial*, „Psychotherapy and Psychosomatics” 81(2012) nr 5, s. 312-314; C. L o c h e r, A.F. N a s c i m e n t o, I. K i r s c h, J. K o s s o w s k y, A. M e y e r, J. G a a b, *Is the Rationale More Important than Deception? A Randomized Controlled Trial of Open-Label Placebo Analgesia*, „Pain” 158(2017) nr 12, s. 2320-2328.

¹²⁰ Zob. L o c h e r, N a s c i m e n t o, K i r s c h, K o s s o w s k y, M e y e r, G a a b, dz. cyt.

podającej placebo u badanego zostanie wywołana reakcja nocebo: zamiast poprawy dojdzie do pogorszenia stanu zdrowia. Możliwa jest również sytuacja, w której placebo – obok efektu pozytywnego – wywoła również niepożądane skutki uboczne. Cytowane wcześniej prace wskazują na istotną rolę kontekstu, w którym stosuje się placebo, między innymi na znaczenie informacji towarzyszących jego podawaniu¹²¹. Lekarze powinni zdawać sobie sprawę zarówno z możliwych niepożądanych skutków interwencji, które podejmują, jak i z tego, jak duże znaczenie dla wywołania tych skutków mogą mieć komunikaty przekazywane pacjentom. Dlatego – jak sugerują Miller i Colloca¹²² – dopuszczalne wydaje się przekazywanie pacjentowi informacji o proponowanym zastosowaniu placebo w sposób, który doprowadzi do wzbudzenia pozytywnych oczekiwań lub wyeliminuje ryzyko oczekiwań negatywnych. Wydaje się przy tym konieczne, by informować pacjentów o naturze zjawiska placebo i o jego potencjale terapeutycznym – i także w ten sposób kształtować pozytywny stosunek do tej formy interwencji.

Wyniki dotychczasowych badań przekonują, że istnieją racjonalne przesłanki stosowania placebo w badaniach naukowych i w praktyce terapeutycznej. W praktyce medycznej zdarzają się sytuacje, w których może być ono etycznie dopuszczalne (na przykład gdy nie ma możliwości zastosowania substancji aktywnej lub gdy jej stosowanie prowadzi do uzależnienia). Jak wskazują badania, uciekanie się do decepcji, które stanowi podstawowy problem etyczny, nie zawsze jest konieczne. W sytuacjach, w których zachodzi potrzeba niejawnego podania placebo (na przykład w celu substytucji substancji aktywnej), pacjent mógłby wyrażać zgodę na taką procedurę a priori, przed rozpoczęciem leczenia.

Wykorzystywanie placebo w badaniach nad efektywnością nowych terapii wydaje się niezbędne. Dzięki randomizowanym badaniom z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo możliwe jest doskonalenie metod leczenia oraz eliminowanie terapii potencjalnie nie tylko nieskutecznych, lecz również szkodliwych. Wyniki takich badań mają ogromną wartość zarówno dla osób chorych, jak i dla społeczeństw, zmagających się ze społecznymi i ekonomicznymi kosztami szkodliwych terapii.

¹²¹ Zob. Miller, Kaptchuk, Cusin, Lipkin, Fava, dz. cyt.; Moerman, dz. cyt.

¹²² Zob. F.G. Miller, L. Colloca, *The Placebo Phenomenon and Medical Ethics: Rethinking the Relationship between Informed Consent and Risk-Benefit Assessment*, „Theoretical Medicine and Bioethics” 32(2011) nr 4, s. 229-243.