

Έπίδραση εικονικού φαρμάκου (placebo-effect): αληθινò ή άπατηλό;

➔ Κωνσταντίνος Γ. Θωμόπουλος

Έπιμελητής Α΄, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΜΑ “Έλενα Βενιζέλου”.

Η θέση του εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία διαφορετικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, αρχίζει τη δεκαετία του 1950 και συνεχίζεται μέχρι και στις ημέρες μας. Στις αρχικές αναφορές έχει εκτιμηθεί, ότι το 35% των ασθενών, που αντιμετώπιστηκαν με εικονικό φάρμακο, έχουν αισθητή βελτίωση των συμπτωμάτων ή των μετρήσεων ζωτικών μεταβλητών (π.χ. αρτηριακή πίεση, χοληστερόλη). Παρά τη γενική παραδοχή ότι η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του εικονικού φαρμάκου είναι σημαντική, εν τούτοις υπάρχουν δεδομένα που αμφισβητούν τις εν λόγω ευεργετικές συνέπειες.

Ο όρισμός του εικονικού φαρμάκου φαίνεται να είναι αρκετά άπλος, και παραπέμπει σε θεραπεία (άπο)μίμησης της πραγματικής. Πράγματι, το εικονικό φάρμακο, ως σκεύασμα, δεν περιλαμβάνει δραστικές φαρμακολογικά ουσίες, αλλά, αντίθετα, περιλαμβάνει φαρμακολογικά αδρανή συστατικά, που όμως φαίνεται να οδηγούν σε ευεργετικά κλινικά αποτελέσματα, σε σχέση με μη λήψη εικονικού φαρμάκου. Άρα, για να αξιολογήσει κάποιος το αποτέλεσμα του εικονικού φαρμάκου, θα πρέπει να τό χορηγήσει στον ασθενή και το αποτέλεσμα της χορήγησής του θα πρέπει, ιδεατά, να συγκρίνεται με μη χορήγηση του (placebo vs no treatment). Αντιθέτως, τις περισσότερες (αν όχι όλες) τις φορές, οι οποίες θεραπευτικές ιδιότητες του εικονικού φαρμάκου ανάγονται έμμεσα σε ελεγχόμενες μελέτες έναντι κάποιας ενεργού φαρμακολογικά ουσίας. Με τον τρόπο αυτό, τα οποία ευεργετικά αποτελέσματα (π.χ. μείωση της αρτηριακής πίεσης, μείωση της χοληστερόλης κτλ.) στο σκέλος

του εικονικού φαρμάκου, μπορεί να οφείλονται σε έπιπρόσθετους παράγοντες όπως ή φυσική πορεία της νόσου (π.χ. αυτόματη βελτίωση, περιοδικότητα ή μεταβλητότητα των συμπτωμάτων/μετρήσεων, το φαινόμενο της παλινδρόμησης στον μέσο όρο), ή έπιπρόσθετη ενεργός άγωγή που χορηγείται μαζί με το εικονικό φάρμακο (stepped care), ή μεροληψία του παρατηρητή (π.χ. άνεπαρκής όρισμός της αποτελεσματικότητας της συγκρινόμενης δραστικής ουσίας), ή άποσύρση έπιβλαβούς άγωγής πριν την τυχαιοποίηση στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ή μεροληψία του άσθενούς σε σχέση με ποιοτικά μεγέθη υπό άξιολόγηση (π.χ. συμπτώματα).

Σχετικά με την αυτόματη βελτίωση της νόσου, όταν χορηγείται εικονικό φάρμακο σε καταστάσεις που ούτως ή άλλως θα έλεγχονταν με την πάροδο του χρόνου, ένδέχεται ή έπίδρασή του να μίν οφείλεται στο ίδιο αλλά στην πορεία της νόσου. Άς δούμε το υποθετικό παράδειγμα της χορήγησης εικονικού φαρμάκου για την καταστολή άρρυθμιών στο πλαίσιο υποξείας μυοκαρδίτιδας. Είναι πράγματι άναμενόμενο, ότι κάποιες ήμέρες ή έβδομάδες μετά την όξεία έκδήλωση της νόσου, οι φλεγμονώδεις διεργασίες στο μυοκάρδιο υποχωρούν και γίνονται χρόνιες. Έτσι, λοιπόν, ή όποια βελτίωση φαίνεται στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου δεν οφείλεται στο εικονικό φάρμακο, αλλά στην ίδια την πορεία της νόσου, που τείνει να αυτοπεριορίζεται. Άνάλογο είναι το παράδειγμα της μετεμφραγματικής στηθάγχης, όπου μετά την άνάπτυξη της μυοκαρδιακής ούλης, ή στηθάγχη υποχωρεί και άρα δεν μπορεί να άποδοθεί σε ένδεχόμενες εύμενεις συνέπειες του εικονικού

φαρμάκου, αλλά στη φυσική πορεία της νόσου.

Για την περιοδικότητα των συμπτωμάτων, θα πρέπει να σκεφτόμαστε, ότι για κάποιο καταληκτικό σημείο, π.χ. δύσπνοια προσπάθειας ή στηθάγχη, κάποιοι ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο βελτιώνονται, ενώ, αντιθέτως, κάποιοι άλλοι χειροτερεύουν και μάλιστα ένδεχομένως να υπάρχει έναλλαγή μεταξύ βελτίωσης και επιδείνωσης στον ίδιο ασθενή. Έτσι, λοιπόν, είναι άδοκιμο να συγκριθούν μόνο οι εὐμενείς επιδράσεις (βελτίωση) του εικονικού φαρμάκου, σε σχέση με τη δραστική ουσία και ταυτόχρονα να αγνοούνται οι αντίστοιχες δυσμενείς τους επιδράσεις (επιδείνωση) στο ίδιο κλινικό πλαίσιο. Επίσης, δεν θα πρέπει να αγνοούμε, ότι η μεταβλητότητα – περιοδικότητα των συμπτωμάτων αποτελεί μία προδιαγεγραμμένη κλινική έκδήλωση του στατιστικού φαινομένου παλινδρόμησης στο μέσο όρο (Galton's effect), όπου η επαναλαμβανόμενη εκτίμηση των συμπτωμάτων οδηγεί σε φαινότυπο, που πλησιάζει το μέσο όρο των συμπτωμάτων στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Στις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, αμφότερα τα δοκιμαζόμενα σκέλη λαμβάνουν, πέραν της υπό διερεύνηση τυχαίοποιημένης αγωγής, επιπρόσθετα φάρμακα ή παρεμβάσεις. Είναι πολύ πιθανό, λοιπόν, η «θεραπεία υπόστρωμα» να συμβάλει, σε απόλυτους αριθμούς, στη βελτίωση των συμπτωμάτων ή των μετρήσεων στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, και είναι λάθος, ή βελτίωση αυτή να αποδίδεται μόνο στην επίδραση του εικονικού φαρμάκου.

Μία επιπρόσθετη παγίδα, ως προς την απόδοση θεραπευτικών ιδιοτήτων στο εικονικό φάρμακο, αποτελεί το λεγόμενο switching (άλλαγή από το εικονικό φάρμακο στη δραστική ουσία) κατά τη διάρκεια κάποιας μελέτης. Αν και η μεθοδολογία αυτή επιτρέπεται, σε όρισμένες μελέτες, εν τούτοις, δημιουργεί πολλά προβλήματα στην αξιολόγηση τόσο των συνολικών αποτελεσμάτων όσο και της αποτελεσματικότητας του εικονικού φαρμάκου στο υπό διερεύνηση καταληκτικό σημείο. Αν, για παράδειγμα, στεφανιαίοι ασθενείς, που αρχικά έχουν τυχαίοποιηθεί στο εικονικό φάρμακο, αναφέρουν πολλά επεισόδια στηθάγχης (κλινικά σημαντικό φορτίο συμπτωμάτων), τότε μεταφέρονται στο σκέλος του ενεργού φαρμάκου

και έτσι δημιουργείται πλεονέκτημα υπερεκτίμησης αποτελέσματος στο εικονικό φάρμακο.

Σε όρισμένες μελέτες, ο σχεδιασμός προβλέπει την αλλαγή των τυχαίοποιημένων σκελών από το ενεργό φάρμακο στο εικονικό και αντίστροφα, χωρίς ενδιάμεση περίοδο έκπλυσης των φαρμάκων (cross-over). Στην περίπτωση αυτή, και ειδικά για βραχείες περιόδους μελέτης, ή αποτελεσματικότητα της ενεργής ουσίας μεταφέρεται στο εικονικό φάρμακο, ενώ η «θεραπευτική αδράνεια» του εικονικού φαρμάκου μεταφέρεται στο σκέλος της ενεργού θεραπείας (carry-over effect). Το φαινόμενο αυτό ενέχει κίνδυνο υπερθεμάτισης της επίδρασης του εικονικού φαρμάκου στο καταληκτικό σημείο.

Μία άλλη περίπτωση, στην οποία το εικονικό φάρμακο παρουσιάζεται να έχει σημαντική δράση, είναι, όταν δεν ορίζεται σωστά το κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα της παρέμβασης ή όταν η επίδραση του εικονικού φαρμάκου δεν αναγιγνώσκεται στις ειδικές συνθήκες της μελέτης που παρατηρήθηκε. Για παράδειγμα, σε κάποια μελέτη υπέρτασης το εικονικό φάρμακο μείωσε την αρτηριακή πίεση κατά 2 mmHg, ενώ η δραστική αντιυπερτασική ουσία κατά 10 mmHg, ξεκινώντας από κοινή τιμή αρτηριακής πίεσης στην είσοδο στη μελέτη. Αν και το κλινικά σημαντικό μέγεθος είναι τα 8 mmHg διαφορᾶς μεταξύ των σκελών (10 μείον 2 mmHg), είναι ἄραγε σημαντικό τα 2 mmHg μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης που επέτυχε από μόνη της ή χορήγηση εικονικού φαρμάκου;

Η απάντηση είναι πράγματι πολύ δύσκολη και γενικά είναι αποδεκτό ότι κάθε μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι κλινικά σημαντική. Βέβαια, είναι πολύ διαφορετικό να μειώνεις τη συστολική αρτηριακή πίεση από τα 180 mmHg στα 178 mmHg, σε σχέση με μείωση από τα 130 mmHg στα 128 mmHg. Στο παράδειγμα αυτό, η μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πρώτη περίπτωση είναι ασήμαντη, ενώ στη δεύτερη φαντάζει περισσότερο σημαντική. Πράγματι, με βάση την αρχή του Wilder (όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές κάποιας μεταβλητής πριν από την έναρξη της αγωγής, ακόμη και με εικονικό φάρμακο, τόσο μεγαλύτερη είναι η αναμενόμενη μείωση της ίδιας μεταβλητής) η μείωση των 2 mmHg με το εικονικό φάρμακο, σε βαθμό 3 υπέρτασης (180 mmHg) θε-

ωρείται αριθμητικά (και κλινικά) άσήμαντη, ενώ ή μείωση από επίπεδα ύψηλης φυσιολογικής πίεσης σε χαμηλότερα είναι περισσότερο σημαντική.

Επίσης, δεν θα πρέπει να άγνοοῦμε, ὅτι ή φαρμακοτεχνική του είκονικού φαρμάκου ἔχει μεγάλη σημασία στο άποτέλεσμα που παράγει. Πράγματι, ἔχουν παρατηρηθεῖ διαφορετικές ἐπιδράσεις του είκονικού φαρμάκου, ὅταν είναι σε μορφή χαπιού ή κάψουλας, ὅταν ἔχει διαφορετικό χρώμα ή μέγεθος (π.χ. ἔρυθρο προς διαφανές ή μεγαλύτερο προς μικρότερο, αντίστοιχα) και ὅταν μελετάται σε διαφορετικές ἔθνοτήτες. Μία ἐπιπρόσθετη σημαντική μεταβλητή, στην ἔνδεχόμενη ἐπίδραση του είκονικού φαρμάκου στο καταληκτικό σημείο, είναι ή ἔνημέρωση των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες για την ἐπίδραση του είκονικού φαρμάκου. Οἱ ἄσθενείς που ἔνημερώνονται παραπλανητικά ὅτι λαμβάνουν ἔνεργή φαρμακευτική οὐσία, ενώ τελικά τούς χορηγεῖται είκονικό φάρμακο, δείχνουν μεγαλύτερη ἐπίδραση του είκονικού φαρμάκου στο καταληκτικό σημείο.

Με βάση τὰ παραπάνω:

1. Ὑπάρχουν πολλά φαινόμενα που ἔρμηγεύονται λανθασμένα ὡς ἐπίδραση του είκονικού φαρμάκου.

2. Το είκονικό φάρμακο δεν ἀποτελεῖ θεραπευτικό ἔργαλειό, ἀλλά ἔργαλειό διενέργειας καλά σχεδια-

σμένων κλινικῶν μελετῶν.

3. Ὄταν μιλάμε για κλινικό ἀποτέλεσμα είκονικού φαρμάκου, θα πρέπει να ἔχουμε πλήρη γνώση τῆς κλινικής κατάστασης ὑπό διερεύνηση, τῶν ἄσθενῶν που λαμβάνουν μέρος στη μελέτη, του μεγέθους τῆς κλινικά σημαντικῆς ἐπίδρασης στο καταληκτικό σημείο, και, τέλος, τῆς σύστασης/φαρμακοτεχνικῆς του είκονικού φαρμάκου.

Γενικά, είναι ἀμφιλεγόμενο, ἔαν το είκονικό φάρμακο ἔχει κλινικά ἀποτελέσματα στην ἰατρική και εἰδικότερα στην καρδιολογία. Μάλιστα, μία ἔγκυρη Cochrane μετα-ἀνάλυση (ἐπικαιροποιημένη τὸ 2010) ἀρνεῖται τὴν ὕπαρξη θεραπευτικῶν ἐπιδράσεων του είκονικού φαρμάκου, ὅταν συγκρίνεται με μὴ θεραπεία (randomized placebo trials with a non-treatment control group). Ὄταν πολλές φορές, στην καθ' ἡμέρα κλινική πράξη, μιλάμε για «ἐπίδραση είκονικού φαρμάκου (placebo effect)» θεωροῦμε ἕνα διευρυμένο σύνολο φαινομένων, που δίνουν μία ψευδή αἴσθηση του πραγματικού placebo effect. Οἱ ὅποιες μεταβολές τῆς ἐπίδρασης του είκονικού φαρμάκου, σε ἕνα συγ-κεκριμένο καταληκτικό σημείο, σχετίζονται με τὸν τρόπο που οἱ μελέτες ἔχουν σχεδιαστῆ και με τὸ πῶς οἱ ἄσθενείς, που λαμβάνουν μέρος στις μελέτες, ἔχουν ἔνημερωθεῖ. ■

