

Badanie efektu placebo w służbie ludzkości

Placebo – co to właściwie jest?

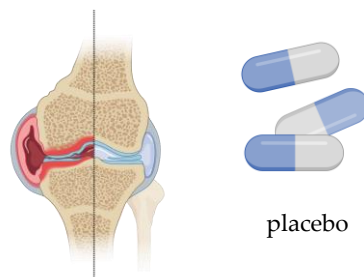
Placebo w języku łacińskim oznacza „będę się podobał”, co odzwierciedla korzystne i pożądane przez pacjenta efekty otrzymywane z terapii, która wbrew wiedzy chorego, nie musi opierać się na środkach o potwierdzonym działaniu leczniczym. Placebo może przyjmować wielorakie formy i wywoływać różnokierunkowe efekty. Placebo można wywołać nie tylko tabletką z cukru, ale też pozorowanym zabiegiem, a nawet samym kontaktem z lekarzem lub terapeutą, natomiast obserwowane efekty mogą dotyczyć nie tylko subiektywnych odczuć, jak np. poczucie bólu, ale nawet pewnych miarodajnych wyników jak np. obniżenia poziomu białek prozapalnych we krwi. Dodatkowo, możliwe jest wywołanie nocebo, czyli negatywnych efektów ubocznych terapii jak np. nudności, wymioty, bóle głowy, senność itp. Skuteczność placebo zależy nie tylko od formy zabiegu, ale w dużej mierze od oczekiwań i wiary pacjenta w skuteczność otrzymywanej terapii.

Badanie efektu placebo

Efekt placebo w głównej mierze wykorzystuje się w badaniach naukowych, jako kontrole umożliwiającą ocenę rzeczywistego efektu terapeutycznego badanego leku. Pomimo tak powszechnego i istotnego wykorzystania placebo, właściwy mechanizm stojący za tym zjawiskiem nie został do tej pory odkryty. Główną przyczyną tego stanu rzeczy są liczne przeszkody związane z badaniem mechanizmu placebo u zwierząt. Kluczowym aspektem placebo są oczekiwania pacjenta, w związku z tym przed eksperymentatorem staje trudne zadanie wywołania oczekiwań u zwierząt w stosunku do otrzymywanego zabiegu. Ponadto występowanie zjawiska placebo w wielu różnych schematach terapeutycznych (różne formy leków, różne efekty, różne oczekiwania itp.) pozwala na nieskończoną ilość modyfikacji procedury, co może mieć wieloraki wpływ na otrzymywane wyniki, a także mechanizm działania.

Warunkowanie pawłowskie, a efekt placebo

Jednym ze sposobów umożliwiających badanie efektu placebo u zwierząt jest wykorzystanie klasycznego warunkowania pawłowskiego. Pod koniec XIX w. Iwan Pawłow, badając fizjologię wydzielania śliny stwierdził, że psy wydzielają ślinę nie tylko w trakcie posiłku, ale także w reakcji na bodziec, który posiłek poprzedzał. Zjawisko to Pawłow nazwał odruchem warunkowym, a prawie 150 lat później, badacze ze Szpitala Uniwersyteckiego w Essen postanowili wykorzystać warunkowanie pawłowskie w celu wywołania u szczurów oczekiwania wobec otrzymywanych zastrzyków.



placebo

Badania te wykazały wyraźną kontrolę układu odpornościowego przez oczekiwania wynikające z pracy mózgu. Co więcej, badaczom udało się wykazać, że działanie to zanika w momencie gdy zablokuje się działanie adrenaliny. Wynikać to może z silnego unerwienia śledziony, kluczowego organu produkującego komórki układu odpornościowego, przez neurony adrenergiczne nerwu błędnego. Dodatkowo, badaczom udało się utrzymać efekt terapeutyczny placebo przez pełne dwa tygodnie fazy eksperymentalnej. Zastosowanie podobnego schematu terapii u ludzi mogłoby pozwolić na zredukowanie dawek leków, których działanie byłoby mocno obciążające dla organizmu. Niestety, w aktualnym momencie praktyczne zastosowanie przedstawionych badań jest ograniczone przez wiele niewiadomych takich jak np., to czy zachowanie efektu placebo, nie będzie się wiązało również z zachowaniem efektów ubocznych – nocebo oraz licznymi przeszkodami etycznymi związanymi z wdrażaniem nieaktywnej terapii u ludzi. Jednakże, przedstawiony schemat eksperymentalny otwiera drogę do dokładniejszych badań nad efektem placebo u zwierząt, co może w przyszłości pozwolić w pełni zrozumieć podłoże tego zjawiska, a tym samym umożliwić świadome wykorzystanie placebo w celach terapeutycznych.

Jak można wywołać placebo u szczura?

W badaniach opublikowanym w 2020 r. w czasopiśmie *Arthritis & Rheumatology*, naukowcy postanowili wykorzystać warunkowanie pawłowskie w celu zahamowania rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u szczurów. RZS to choroba, w której na skutek silnego i długotrwałego stanu zapalnego dochodzi do uszkodzenia stawów i bólu. Jedyną skuteczną formą terapii są silne leki hamujące układ odporności, których działanie wiąże się niestety z ich wysoką toksycznością. W związku z tym, naukowcy spróbowali przy pomocy efektu placebo zastąpić aktywne dawki leku immunosupresyjnego – cyklosporyny A. W tym celu, zwierzętom przez 6 dni o godzinie 9 rano zastępowano wodę w poidelku roztworem cukru oraz podawano zastrzyk cyklosporyny A. Po takim okresie treningu, zwierzęta poddawano immunizacji, czyli pobudzeniu układu immunologicznego do wywołania silnego stanu zapalnego w stawach. Po dwóch tygodniach od immunizacji, zwierzęta zaczynały wykształcać objawy RZS, tj. opuchliznę i zapalenie stawów, obniżenie siły uchwytu czy degradację tkanki chrzęstnej. Na tym etapie, rozpoczęto fazę eksperymentalną, podczas której jedna grupa zwierząt ponownie zaczęła otrzymywać dostęp do słodkiej wody rano wraz z zastrzykiem zawierającym nieaktywną dawkę cyklosporyny A (grupa warunkowana). W celu weryfikacji obserwowanych efektów, badacze zastosowali szereg grup kontrolnych, które o poranku miały dostęp wyłącznie do czystej wody, a przy tym m.in. dostawały zastrzyk pozbawiony leku (kontrola negatywna) lub pełna dawka cyklosporyny A (kontrola pozytywna). Po dwóch tygodnia, zwierzęta z grupy warunkowej niechętnie piły słodką wodę, kojarząc jej smak z silnym działaniem leku. Jednocześnie, zwierzęta te miały znacząco obniżony stan zapalny stawów, wyższą siłę uchwytu oraz niższy poziom czynników zapalnych we krwi w porównaniu do negatywnej grupy kontrolnej, a na poziomie podobnym do kontroli pozytywnej, otrzymującej pełną dawkę leku. Co więcej, naukowcy wykazali, że przy wywołaniu efektów terapeutycznych placebo konieczna jest aktywacja receptorów przez adrenalinę.

Podsumowanie

Źródło: Lückemann et al. *Learned Immunosuppressive Placebo Response Attenuates Disease Progression in a Rodent Model of Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Rheumatol.* 2020. doi: 10.1002/art.41101.

Autor tekstu: Jakub Mlost – Zakład Neurochemii

Oprawa graficzna: Bernadeta Pietrzak, Agnieszka Wnuk - Pracownia Neurofarmakologii i Epigenetyki, Zakład Farmakologii

Grafika: Biorender.com