

Problemy metodologii badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych

Methodological problems of clinical investigations of antidepressants

Stanisław Pużyński

II Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Pużyński

Summary

This paper discusses actual, often controversial, problems related to clinical investigations of antidepressants. Such problems include: inclusion and exclusion criteria (the investigated groups of patients are not representative for the population of depressed patients treated by psychiatrists), criteria of results' evaluation (50% reduction of pre-treatment number of points in the scale for measuring of depression severity is not satisfactory from a clinical point of view, this criterion could be replaced by remission), duration of treatment (4-6 weeks observation period is too short for adequate evaluation of treatment effects). The problem of using placebo is controversial from an ethical and legal point of view. This procedure could be replaced by other acceptable methodology.

Słowa klucze: leki przeciwdepresyjne, placebo, kryteria doboru chorych, kryteria efektu terapeutycznego, remisja

Key words: antidepressants, placebo, inclusion and exclusion criteria, criteria of therapeutic effects, remission

Badania kliniczne leków przeciwdepresyjnych wiążą się ze złożonymi i trudnymi problemami metodologicznymi [1–9], które wynikają głównie ze specyfiki zaburzeń depresyjnych:

- złożonej ich etiopatogenezy, w której czynniki ściśle biologiczne, psychologiczne oraz środowiskowe odgrywają znaczącą rolę i często współwystępują,
- dużego wpływu czynników psychologicznych na aktualny stan kliniczny, zwłaszcza wydarzeń życiowych w „podtrzymywaniu” objawów depresyjnych,
- znaczącego wpływu efektu placebo w toku terapii,
- występowania spontanicznych remisji u części chorych (głównie z zaburzeniami dwubiegunowymi).

Celem rozważań i uwag zamieszczonych w tym artykule nie jest kwestionowanie wartości dotychczas prowadzonych badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych. Odgrywały one i wciąż odgrywają określoną rolę, umożliwiając bowiem rejestrowanie środków farmakologicznych o udowodnionej aktywności psychotropowej, których stosowanie nie wiąże się ze szczególnym ryzykiem. Celem tego opracowania jest zwrócenie uwagi na ograniczoną wartość części z tych badań w odniesieniu do ogółu chorych z depresją oraz na potrzebę prowadzenia szerokich badań klinicznych w reprezentatywnych grupach osób z zaburzeniami depresyjnymi, z zastosowaniem adekwatnych metod ewaluacji działania terapeutycznego, a jednocześnie unikaniem konfliktów natury etyczno-prawnej.

Chorzy uczestniczący w badaniach klinicznych nowych leków

Badania kliniczne nowych (ale nie tylko) leków przeciwdepresyjnych są prowadzone w grupach chorych niereprezentatywnych dla ogółu osób z depresją [por. 4]. Z oczywistych przyczyn (głównie ze względu na bezpieczeństwo osób leczonych) z badań są wyłączone osoby chore somatycznie, przyjmujące inne leki, ze zmianami organicznymi w o.u.n., nadużywające alkoholu, w wieku podeszłym (powyżej 65 r.ż.), osoby, u których stwierdzano lekooporność w terapii depresji. Z przyczyn metodologicznych z badań są wyłączeni chorzy ze stanami depresyjnymi w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych. Należy jednak zaznaczyć, że wyłączenie to jest często pozorne, bo dotyczy osób z rozpoznaną chorobą afektywną dwubiegunową, nie obejmuje zaś chorych z pierwszym lub dwoma epizodami depresyjnymi, u których rozpoznanie nozologiczne nie jest ustalone, a prawdopodobieństwo pojawienia się manii znaczne.

Większość współczesnych badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych jest prowadzona w warunkach ambulatoryjnych (dotyczy to zwłaszcza III fazy badań). Warunki takie implikują dobór chorych do badań – są to mianowicie osoby z umiarkowaną depresją, bez myśli i tendencji samobójczych, bez dużego lęku i niepokoju, co oznacza, że badania są ograniczone do pewnej subpopulacji chorych depresyjnych.

Można więc bez większego ryzyka błędu przyjąć, że badania kliniczne, które są podstawą określenia właściwości terapeutycznych nowego leku, jego tolerancji oraz bezpieczeństwa, i co za tym idzie – decyzji o rejestracji, są prowadzone w wyselekcjonowanych, niereprezentatywnych grupach chorych [4]. Wyniki tych badań nie mogą być interpolowane na ogół chorych z depresją. Wymagają one potwierdzenia w IV, przedłużonej fazie badań klinicznych (porejestracyjnych), prowadzonych w populacji chorych, z którymi styka się codziennie psychiatra praktyk.

Rodzaj depresji u osób badanych

Tabela 1

Charakterystyka chorych uczestniczących w badaniach klinicznych leków przeciwdepresyjnych oraz całej populacji chorych z depresjami

	Osoby uczestniczące w badaniach klinicznych	Cała populacja chorych z zaburzeniami depresyjnymi
Wiek	18-40 (65) lat	Wszystkie kategorie wieku
Płeć	Kobiety (mężczyźni) (1:1)	Kobiety (mężczyźni) (2-3:1)
Stan somatyczny	Osoby zdrowe	Duże prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych chorób somatycznych, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedokrwienie ▪ inne choroby narządu krążenia ▪ choroby przewlekłe metaboliczne
Stan o.o.n.	Zmiany w o.o.n. i schorzenia neurologiczne wykluczać z badań	Większe prawdopodobieństwo zmian w o.o.n. typu strokowanego w populacji ogólnej
Stosowanie innych leków (antycholinergiki)	Wykluczać z badań	Duży odsetek przyjmujących leki z powodu schorzeń somatycznych
Nadużywanie alkoholu, leków uzależnienia	Wykluczać z badań	Większe prawdopodobieństwo w populacji ogólnej
Depresja – kategorie diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Epizod depresyjny (F32) • Zaburzenia depresyjne nawracające (F33) • Wykluczenia: CHAD (F31) 	Wszystkie kategorie diagnostyczne obejmujące depresję: F31, F32, F33, F34, F35, F36, F37, F38, F39, F40, F41, F42, F43, F44, F45, F46, F47, F48, F49
Ciężkość depresji	Najczęściej: depresje o nasileniu umiarkowanym (1. punktów w skali Hamiltona > 16) bez trendu i tendencji samobójczych	<p>Depresje poranne</p> <p>Depresje tego dnia</p> <p>Depresje o nasileniu umiarkowanym</p> <p>Depresje ciężkie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bez objawów psychofizycznych - z objawami psychofizycznymi - z cechami melancholizacji
Leki pomocowe wdepresji (w przeszłości)	Wykluczać z badań	Dotyczy około 25-30% chorych

Podstawowe znaczenie ma rodzaj zaburzeń depresyjnych, które są przedmiotem oceny efektu terapeutycznego. We wczesnej fazie rozwoju psychofarmakoterapii depresji (zwł. w Europie) kryterium działania terapeutycznego w depresjach, a więc – przeciwdepresyjnego, była skuteczność badanego leku w zespołach depresji typu endogennej (depresji endogennej), występujących w przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych. Warunkiem uznania danego leku za efektywny (a więc przeciwdepresyjny) było stwierdzenie dobroczynnego wpływu na podstawowe objawy i cechy tego zespołu (obniżenie nastroju, zaburzenia myślenia typu depresyjnego, zaburzenia napędu psychoruchowego, zaburzenia rytmów biologicznych), a więc wykazanie „syndromolitycznego” działania badanego środka. Leków działających selektywnie na takie objawy, jak zahamowanie psychoruchowe (np. amfetamina), lęk (leki anksjolityczne), pobudzenie psychoruchowe (leki neuroleptyczne) nie zaliczano do grupy antidepressiva. Tak więc lekiem przeciwdepresyjnym nie jest alprazolam, który łagodząc lęk, niepokój może niekiedy powodować poprawę nastroju, nie jest

też amfetamina lub metylofenidat, które zmniejszając zahamowanie psychoruchowe – mogą wtórnie poprawiać samopoczucie chorych (częściej jednak narażają ich na niebezpieczeństwo).

Obowiązujące od kilkunastu lat nowe kryteria diagnostyczne depresji, zawarte m.in. w ICD-10 oraz DSM-IV, wywarły istotny wpływ na kliniczne badania leków przeciwdepresyjnych. Pojęcie diagnostyczne „depresja endogenna” (stosowane „prywatnie” przez licznych psychiatrów do dnia dzisiejszego) zostało zastąpione przez termin „epizod depresyjny”, którego zakres znaczeniowy jest znacznie szerszy i obejmuje liczne inne (niż endogenne) stany depresji, które pojawiły się po raz pierwszy w życiu chorego. Dla ocen klinicznych leków przeciwdepresyjnych ta nowa sytuacja ma znaczenie podstawowe, oznacza bowiem, że współczesne badania są prowadzone w niehomogennych grupach chorych, a zespół depresyjny typu endogennego przestał być punktem odniesienia przy ocenie działania przeciwdepresyjnego.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Od dawna utrzymuje się wyraźna dysproporcja w liczbie kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzanych w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych oraz zaburzeniach depresyjnych nawracających, na korzyść tych ostatnich. Dotyczy to zarówno skuteczności poszczególnych leków przeciwdepresyjnych (przeważa opinia, że jest gorsza w zaburzeniach dwubiegunowych), celowości oraz długości tzw. leczenia utrwalającego uzyskaną poprawę, wskazań do stosowania leczenia kombinowanego (polifarmakoterapii), skuteczności metod wzmagania efektu przeciwdepresyjnego.

Ta nader niekorzystna dla codziennej praktyki klinicznej sytuacja wynika głównie z kryteriów doboru chorych do badań, które z reguły wykluczają osoby z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych (głównie ze względu na możliwość spontanicznych remisji). Oznacza to, że współczesna wiedza kliniczna o lekach przeciwdepresyjnych dotyczy w znacznej mierze przydatności w depresjach nawracających oraz u chorych z pierwszymi w życiu epizodami depresyjnymi.

Kryteria oceny efektu przeciwdepresyjnego

Pierwszorzędne znaczenie dla oceny wartości terapeutycznej nowego leku przeciwdepresyjnego mają kryteria ewaluacji efektu leczniczego. Powszechnie stosowanym kryterium jest stopień redukcji wyjściowej liczby punktów uzyskanych w skalach oceny nasilenia depresji (najczęściej używane: Skala Depresji M. Hamiltona oraz Skala Montgomery-Åsberg). Umownie przyjęto, że zmniejszenie w toku leczenia co najmniej o połowę (50%) wyjściowej liczby punktów oznacza poprawę kliniczną, która uprawnia do zaliczenia osoby leczonej do grupy chorych, u których uzyskano pomyślny efekt terapeutyczny (grupa „responders”). Odsetek osób, które po upływie 6-tygodniowej (rzadziej po 8 tygodniach) kuracji zaliczono do takiej grupy, ma podstawowe znaczenie dla oceny wartości terapeutycznej badanego środka. Przy lekach uznanych za wartościowe pod względem terapeutycznym odsetek ten zwykle przekracza 50% i jest zbliżony do uzyskanego przy leku porównawczym (standardowym). Przy ocenie rezultatów terapii jest również uwzględniony wynik w skali CGI (Clinical Global Impression), jednak zdaniem niektórych autorów [10] narzędzie to jest zbyt

mało precyzyjne; jego stosowanie wiąże się z dużą dowolnością i subiektywizmem oceny. Na podkreślenie zasługuje fakt, że odsetek pełnych remisji stwierdzany w toku 6-tygodniowego stosowania leków przeciwdepresyjnych jest istotnie mniejszy i wyraźnie kontrastuje z wysokimi wskaźnikami „50% popraw”, mianowicie mieści się w przedziale 20–40% [11, 12].

Coraz więcej psychiatrów zajmujących się profesjonalnie badaniem klinicznym leków zwraca uwagę na niską rzetelność dotychczas stosowanych kryteriów poprawy. Redukcja nasilenia objawów zespołu depresyjnego o połowę nie oznacza, że problemy zdrowotne związane z depresją przeminęły – często utrzymują się poronne zaburzenia nastroju, które są przyczyną cierpienia, oraz obniżenie spontanicznej aktywności, zdarza się też, że chory w stanie takiej „poprawy” popełnia samobójstwo.

Niemal wszystkie dostępne obecnie na rynku farmaceutycznym leki przeciwdepresyjne zapewniają wspomnianą poprawę stanu klinicznego u 50–70% leczonych. Informacja ta jest często wykorzystywana przez producentów do celów promocyjnych, mianowicie dowodzą, że ich produkt pod względem skuteczności w pełni dorównuje pozostałym, w tym lekiem uznawanym za „złoty standard” (komparator) przy badaniu nowych środków o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym. Powołują się przy tym na różnorodne „metaanalizy”, których podstawą są wyniki badań uzyskane z zastosowaniem wspomnianych dyskusyjnych kryteriów oceny efektu przeciwdepresyjnego.

W ostatnich latach opublikowano prace, których autorzy oceniają krytycznie dotychczas stosowaną metodę badań [8, 12, 13]. Zwracają uwagę, że utrzymywanie się poronnych objawów zespołu depresyjnego jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, ryzyko pojawienia się zaburzeń depresyjnych o pełnym nasileniu klinicznym jest duże [11], celem leczenia depresji (podobnie jak innych schorzeń) powinno być zaś przywrócenie stanu zdrowia. W odniesieniu do zaburzeń psychicznych, w tym depresji, jest to stan remisji, tzn. okres w pełni wolny od objawów chorobowych [9, 12, 14–20]. Remisja bywa określana „nowym standardem” efektywności farmakoterapii depresji [14, 21, 22], który powinien zastąpić dotychczasową „50% poprawę” stanu zdrowia. Wydaje się, że takie stanowisko jest zgodne z oczekiwaniami licznych psychiatrów praktyków, rozczarowanych wynikami stosowania niektórych nowych leków przeciwdepresyjnych promowanych jako leki bardzo skuteczne.

Wątpliwości budzi czas trwania próby klinicznej, zwykle ograniczonej do 6 tygodni (głównie ze względów ekonomicznych). U części leczonych okres ten jest zbyt krótki do rzetelnej oceny efektu terapeutycznego; dotyczy to częstości i jakości popraw, jak też ich trwałości. W wytycznych Europejskiej Agencji Ewaluacji Produktów Medycznych (EMA) (2002 r.) przedstawiono propozycję 8–12-tygodniowych badań, przynajmniej w odniesieniu do części chorych [23, 24]. Od wielu lat podnoszona też jest potrzeba długoterminowych badań kontrolowanych leków przeciwdepresyjnych [25].

Placebo

Zagadnienia etyczne i prawne, a również metodologiczne związane ze stosowaniem placebo w ogóle, w szczególności w badaniach klinicznych leków przeciwde-

presyjnych, należą wciąż do aktualnych i jednocześnie kontrowersyjnych problemów farmakologii klinicznej [26–35]. Świadczą o tym m.in. referaty przedstawione na Międzynarodowej Konferencji: „Placebo: jego działanie i miejsce we współczesnych badaniach dotyczących zdrowia”, która odbyła się w Warszawie 12–13 kwietnia 2003 r. (materiały konferencji ukazały się w „Science and Engineering Ethics” 2004; 10, 1 [36], m.in. prace: [37–42]).

Jak wiadomo, wdrożenie do badań klinicznych placebo wiązało się z dążeniem do obiektywizacji oceny działania leków: zarówno efektywności terapeutycznej, jak i objawów niepożądanych [1, 27, 30, 38, 43–47]. Dotyczy to w szczególności:

- zmniejszenia do minimum wpływu czynników subiektywnych związanych z prowadzącymi badanie i osobą leczoną,
- uwzględnienia „efektu placebo” nierozłącznie związanego z procedurą leczenia.

W świetle licznych badań „wkład efektu placebo”, a więc oddziaływania nie związanego z postulowanym specyficznym działaniem leków psychotropowych, jest duży, szacowany w przedziale 30–50% (przy efektywności terapeutycznej tych leków w przedziale 60–75%), co mogłoby oznaczać, że jedynie około 20–30% terapeutycznego efektu wymienionych leków może zależeć od specyficznego działania substancji czynnej.

Pozycja procedury placebo w badaniach leków psychotropowych uległa wzmocnieniu, gdy wykazano, że w czasie stosowania placebo u części osób, które reagują zmianą stanu klinicznego, zwłaszcza poprawą, pojawiają się zmiany funkcji mózgu, które można badać metodami obiektywnymi (np. za pomocą neuroobrazowania funkcjonalnego: PET, SPECT i in) [48]. Zmiany te są niekiedy zbliżone do obserwowanych podczas stosowania leków aktywnych pod względem farmakologicznym.

Zdaniem licznych farmakologów pominięcie placebo może być źródłem mało precyzyjnych wyników, pochopnych wniosków, a nawet zaliczenia substancji o wątpliwej skuteczności terapeutycznej do grupy leków psychotropowych, i co za tym idzie – wiązać się z wprowadzeniem na rynek farmaceutyczny środków mało skutecznych.

Dwie wpływowe organizacje zajmujące się rejestracją leków: w USA – FDA (Food and Drug Administration), w Europie – EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Products) [23, 24] stoją na stanowisku, że procedura placebo stanowi nieodzowny warunek poprawności badań klinicznych większości leków, w tym psychotropowych. Dotyczy to m.in. leków stosowanych w terapii depresji, w której znaczenie efektu placebo jest szczególnie istotne. Chociaż pominięcie procedury placebo może wydatnie utrudniać (a nawet uniemożliwiać) zarejestrowanie nowego leku – produkcji leków psychotropowych napotykać coraz większe trudności ze znalezieniem w USA oraz w Europie ośrodków, które decydują się na udział w takich badaniach (w niektórych krajach europejskich jest to praktycznie biorąc niemożliwe). Coraz częściej odbywa się swojego rodzaju polowanie na zespoły badawcze, które są gotowe uczestniczyć w tego rodzaju próbach klinicznych (dotyczy to również Polski).

Coraz więcej psychofarmakologów i klinicystów zajmujących się profesjonalnie badaniami leków psychotropowych (w tym przeciwdepresyjnych) zgłasza w sprawie placebo poważne zastrzeżenia; wydaje się przy tym, że w ostatnich latach liczba oponentów zwiększyła się, a wątpliwości narosły [30, 35, 36, 49]. Omówiłem je

w oddzielnych opracowaniach [37, 50], których fragmenty przytaczam poniżej.

Argumenty przeciwników placebo obejmują przesłanki etyczne i prawne (choć nie zawsze artykułowane *expressis verbis*). Stosowanie placebo, zwłaszcza przez dłuższy czas, jest traktowane jako naruszenie prawa chorego do korzystania z dostępnej efektywnej pomocy terapeutycznej gwarantowanej przez regulacje prawne (w Polsce – w odniesieniu do osób z zaburzeniami psychicznymi – Ustawa o ochronie zdrowia psychicznego), przez lekarskie kodeksy deontologiczne, konwencje i uchwały ważnych gremiów międzynarodowych (m.in. Rezolucja nr 119 Zgromadzenia Ogólnego Narodów Zjednoczonych z 17 grudnia 1991 r., Europejska Konwencja Praw Człowieka z 1950 r.) [5, 51]. Szczególne miejsce przypada w tej sprawie Deklaracji Helsińskiej, mianowicie artykuł 29. deklaracji (uchwalony w 2000 r.) wydatnie ogranicza możliwość stosowania placebo, komentarz zaś do tego artykułu, wprowadzony 2 lata później, co prawda nieco łagodzi rygorystyczne ograniczenia w stosowaniu placebo, nie zmienia jednak istoty sprawy [52].

W odniesieniu do pokaźnego odsetka chorych z zaburzeniami psychicznymi, zwłaszcza z depresją, odroczenie efektywnej terapii (która jest obecnie zwykle powszechnie dostępna) naraża na cierpienia związane z chorobą (moralne, somatyczne) i ryzyko samobójstwa. Ta ostatnia okoliczność jest trudna do wykluczenia, doświadczenie kliniczne wskazuje bowiem, że nie ma ścisłej korelacji pomiędzy ciężkością zespołu depresyjnego (np. liczbą punktów Skali Depresji Hamiltona lub Skali Montgomery-Åsberg) a takim ryzykiem. Samobójstwo popełniają nie tylko chorzy z ciężką depresją, lecz również osoby z subdepresją lub depresją o nasileniu umiarkowanym, zwłaszcza gdy znajdują się w trudnych warunkach socjalnych lub w sytuacjach problemowych, obciążających emocjonalnie. Depresja jest wówczas jednym z czynników ryzyka. Odroczenie o kilka tygodni (przy badaniu leków przeciwdepresyjnych jest to zwykle okres 4–6 tygodni) rozpoczęcia efektywnej terapii wydłuża utrzymywanie się takiego ryzyka. Zdarza się, że w trakcie próby klinicznej chorzy otrzymujący placebo dokonują skutecznego zamachu samobójczego. Argumentacja, że takie tragiczne wydarzenie zdarza się również podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych nie przekonuje, pojawia się bowiem pytanie: czy wdrożono najlepsze dostępne postępowanie lecznicze? Analizy statystyczne dotyczące częstości samobójstw wśród chorych depresyjnych są w takiej sytuacji mało przydatne, wnioski zaś – często demagogiczne [53, 54].

Również nie przekonuje, że stosowanie placebo pozwala uchronić duże rzesze chorych przed stosowaniem u nich w przyszłości substancji o wątpliwej skuteczności terapeutycznej. Większość etyków i prawników stoi na stanowisku, że dobro grupy społecznej lub całej społeczności nie może być przedkładane nad dobro jednostki, zwłaszcza gdy w grę wchodzi jej zdrowie. Treść artykułu III 4 Deklaracji Helsińskiej jest jednoznaczna: „Doświadczenia na ludziach, prowadzone czy to dla dobra nauki, czy ludzkości, nie mogą nigdy stać w sprzeczności z bezpośrednim bezpieczeństwem badanego”.

Rozbieżne opinie wzbudza problem zgody części chorych depresyjnych (a również w stanach maniakałnych) na udział w badaniach [55]. Dotyczy to zarówno ważności takiej zgody, zakresu informacji przekazywanej pacjentowi, jak i znaczenia zależności pacjenta od lekarza sprawującego opiekę (niekiedy od wielu lat), który jest jednocześnie badaczem i uczestniczy w rekrutowaniu chorych do badań.

Ważnych kontrargumentów dostarcza ocena niezbędności placebo z punktu widzenia poprawności metod badań nowych leków oraz wartości naukowej i użytecznej uzyskiwanych wyników. Podstawową sprawą jest odpowiedź na pytanie, czy placebo jest rzeczywiście niezbędne oraz czy dysponujemy procedurami badawczymi, które mogą dostarczyć wiarygodnych wyników bez uciekania się do metody, która budzi poważne wątpliwości i zastrzeżenia? Zdaniem części psychofarmakologów odpowiedź jest twierdząca. Takim rozwiązaniem jest prowadzenie badań z lekiem porównawczym o ustalonej skuteczności terapeutycznej i znanym bezpieczeństwie stosowania (lek referencyjny, „złoty standard”), co wyraźnie zaleca art. 29 Deklaracji Helsińskiej. W odniesieniu do depresji – do takich leków zaliczane są niektóre, stosowane od blisko 40 lat, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina, klomipramina, amitriptylina).

Inna podstawową trudnością jest odpowiedź na pytanie, czy podwójnie ślepa próba z zastosowaniem placebo rzeczywiście gwarantuje obiektywność i rzetelność wyników? Część psychofarmakologów udziela odpowiedzi przeczącej lub wyraża wątpliwości wskazując, że:

- Procedura placebo ze względów etycznych znajduje zastosowanie w stanach depresyjnych o mniejszym nasileniu, uzyskiwane wyniki nie są reprezentatywne dla określonej pod względem diagnostycznym populacji chorych, rezultaty w zależności od kryteriów doboru osób badanych mogą być zawyżone (lek skuteczny, ale w depresji o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym) lub zaniżone (efekt równy placebo, który w łagodnych stanach depresyjnych może przejawiać się korzystną zmianą stanu klinicznego, jednak zwykle przemijającą).

- Jedną z przyczyn korzystnych wyników przy stosowaniu placebo w depresji (określanych nazwą „efekt placebo”) są stosowane kryteria poprawy, które uprawniają do zaliczenia osób leczonych do grupy „responders”. Jest to mianowicie omówiona już, a oceniana krytycznie, 50% redukcja wyjściowego (przed leczeniem) nasilenia objawów chorobowych.

- Długość stosowania placebo, ze względów etycznych, jest ograniczona, z tendencją do skracania. Niektóre leki przeciwdepresyjne ujawniają efekt terapeutyczny dopiero po dłuższym okresie podawania (nawet po 6–8 tygodniach i później). W sytuacji tej krótkotrwałe stosowanie placebo może wiązać się z eliminowaniem z dalszych badań leków wartościowych pod względem terapeutycznym.

- Procedura podwójnie ślepej próby z użyciem placebo jest często jedynie pozornie próbą „ślepa”, ponieważ objawy uboczne występujące przy stosowaniu leków psychotropowych, w tym przeciwdepresyjnych, niekiedy już w pierwszych dniach kuracji (sedacja lub niepokój, tachykardia, objawy cholinolityczne, nudności, zaburzenia łaknienia) wyraźnie różnicują chorych otrzymujących badany lek oraz placebo. Zdarza się, że już po kilku dniach trwania próby zarówno badacz, jak i pacjent orientują się, która substancja jest stosowana.

- Odrębnym i mało poznanym problemem jest stan emocjonalny i postawa chorych uczestniczących w próbach klinicznych, którzy powinni być poinformowani o 50% prawdopodobieństwie, że będą otrzymywać środek nie wykazujący specyficznego działania terapeutycznego, a ponadto, że są dostępne leki, które mogą być u nich zastosowane z wysoce prawdopodobnym negatywnym efektem (jest obowiązek

poinformowania chorego o alternatywnych możliwościach terapeutycznych). Powstaje pytanie, jaki wpływ wywiera opisana sytuacja na wyniki terapeutyczne? To ważne z punktu widzenia metodologicznego zagadnienie nie doczekało się dotychczas badań i jest pomijane w dyskusjach o problemach związanych z placebo w ocenie leków psychotropowych, zwłaszcza przeciwdepresyjnych.

Wspomnieć wreszcie warto, że niektórzy autorzy dostrzegając potrzebę, ale również ograniczenia natury etycznej związane z placebo – proponują stosowanie tej procedury u chorych, którzy uzyskują jednocześnie pomoc przy zastosowaniu uznanych za efektywne, pozabiologicznych metod terapii, np. psychoterapii. Ta godna uwagi propozycja wiąże się jednak z potrzebą uwzględnienia przy interpretacji wyników licznych zmiennych, których znaczenie dla efektu terapeutycznego nie jest dobrze poznane i budzi spory (zakres wskazań do psychoterapii, wybór metody, znaczenie cech osobowości pacjenta i terapeuty, rodzaj interakcji, które między nimi zachodzą i szereg innych).

Publikowanie wyników badań i konflikt interesów

Okoliczności towarzyszące wprowadzonym ostatnio istotnym ograniczeniom w stosowaniu niektórych selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny u dzieci i młodzieży, w związku z ryzykiem samouszkodzeń i samobójstw, wskazują, że zagrożeniom takim można było wcześniej zapobiec, gdyby były ujawnione wszystkie wyniki badań klinicznych prowadzonych m.in. w okresie przedrejestracyjnym, sponsorowanych przez znane firmy farmaceutyczne. Okazało się, że część wyników niekorzystnych dla producentów była ukrywana, publikowano głównie wyniki, które służą promocji leku (por. Lancet, 2004 April 24, 1335). Praktykom takim sprzyjają zapisy zawarte w umowach dotyczących badania leków, które wydatnie ograniczają prawo badaczy do publikowania wyników, wprowadzają swoistą cenzurę publikacji przez firmy farmaceutyczne (m.in. obowiązek udostępniania producentowi tekstu przeznaczonego do publikacji i uzyskania jego zgody na opublikowanie).

Ḍḏāēlēū ēlīāīēīāēē ēēēē=īlēēō čnd'ūñrīēē d'dīñčāīāīd'dīñčāīūō ēlērdñā

Ńāīāēīēī

Ā ḏrāīml īānōcāliū řēñōrēūīūl, ÷rññī nd'īdiūl, d'diāēlēū, nā' črīiūl n ēēēē=īlēēē čnd'ūñrīēē d'dīñčāīāīd'dīñčāīūō ēlērdñā. Ē ħrēēē d'diāēlērē d'dēīrāēlēčm, ē.d., ēdēñlđēē ḏiāāīd'r āīēūiūō ē čññēlāīāīēē ē (čññēlāōlēř' ādōd'd'r īl' āē' īññ' ḏīd'dīčlīñrēčāīēē āē' īāūlāī ÷čñēr āīēūiūō āl'd'dīñčēlē, ēīñīdl ēl÷rññ' ó d'ñčōčrñdīā). Ē ħlē čl d'diāēlērē īñññ' ññ' ēdēñlđēē iōlēē yōōlēñr ħlđrd'ēē (50% ḏlāōēōē ÷čñēr d'ōīēñā d'dēēlī' lēlē řēřēū iōlēē īl īāīčīr÷flñ oāīāēlñāīd' ŷūlāī ħlđrd'lāñč÷lēēīāī ḏlčōēūñrñr. 3 yñē ħēō÷fl āīēēlī āūñū d'diōlññ ḏlēčñēē āīēlēē, r ēdīēl ħiāī d'diāīēēēñlēūññū ōrdēřēīēīāē÷lēēīāī ēl÷līē', Ń.ī. d'īdēīā 4–6 īlālēū nēēčřēē ēīdīñēr āē' d'drāčēūñē iōlēē ḏlčōēūñrñā. Ńd'īdiūē d'ōīēñē, n ħī÷ēē čdlīē' ēřē yñē÷lēēīāī, ħrē ē ŷdēāē÷lēēīāī, d'diāēlēēē ħñrīāčññ' d'dēēlīlēēl d'ērōlāī, ēīñīdl, ḏī ēlīlēē Rāñīd'r ḏrāīñū, ēīēlñ āūñū čřēlīlī čīūēē řēōlđñēḏiāīiūēē ēlīāīēīāē÷lēēēē d'iāōīārēē.

Probleme der methodologie der klinischen Studien an antidepressiven Mitteln

Zusammenfassung

In der Arbeit wurden aktuelle, oft strittige Probleme besprochen, die mit den klinischen Studien an den antidepressiven Mitteln verbunden sind. Zu diesen Problemen gehören u.a. Kriterien der Wahl der Kranken für die Studie (die untersuchte Gruppe ist nicht repräsentativ für alle Kranken mit der Depression, die von den Psychiatern behandelt werden), die Kriterien der Beurteilung der Therapiewirkung (50% Reduzierung der Punktzahl der angewandten Beurteilungsskala bedeutet nicht, dass die Therapiewirkung wirksam ist, es soll die Remissionszeit sein), die Dauer der Pharmakotherapie (4 - 6 Wochen sind zu wenig für eine redliche Beurteilung). Ein strittiges Problem, ethisch und rechtlich gesehen, ist die Anwendung von Placebo, was nach der Meinung des Autors mit anderen akzeptablen Methodologien ersetzt werden kann.

Les problèmes méthodologiques des recherches cliniques concernant les médicaments antidépresseurs

Résumé

Ce travail présente les problèmes actuels, souvent discutables, des recherches cliniques concernant les médicaments antidépresseurs. Ces problèmes contiennent les questions suivantes : critères de choix des patients (d'inclusion et d'exclusion – le groupe examiné n'est pas représentatif pour les patients dépressifs en général, traités par les psychiatres), critères d'estimation des effets thérapeutiques (50% de réduction des points de l'échelle d'estimation n'équivaut pas au effet satisfaisant de la thérapie, on exige la rémission), durée de la pharmacothérapie (la période de 4-6 semaines est trop courte pour la bien estimer). Du point de vue éthique et juridique on estime controversé le placebo, que l'on peut remplacer, selon l'auteur, par les autres méthodes acceptées.

Piśmiennictwo

1. Gallant DM, Eichelman B. *Ethical dilemmas in neuropsychopharmacologic research*. W: Meltzer HY, red. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987, s. 1–15.
2. Jenner FA. *Some of the problems and difficulties associated with clinical studies of antidepressant agents*. B. J. Clin. Pharmac. 1977; 4: 199–207.
3. Parker G, Anderson JM, Haddad P. *Clinical trials of antidepressant medications are producing meaningless results*. Brit. J. Psychiatry 2003; 182: 102–104.
4. Posternak MA, Zimmerman M, Keitner GJ, Miller JW. *A reevaluation of the exclusion criteria used in antidepressant efficacy trials*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 191–200.
5. *Principles for the protection of persons with mental illness and for the improvement of mental health care*. United Nations General Assembly. Resolution 119, 46th Session, December 17, 1991. Law Psychiatry 1993; 16: 291–300.
6. Quitkin FM, Klein DF. *What conditions are necessary to assess antidepressant efficacy?* Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 323–324.
7. Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. *Validity of clinical trials of antidepressants*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 327–337.
8. Thase BE. *Comparing the methods used to compare antidepressants*. Psychopharmacol. Bull. 2002; 36, suppl. 1: 3–18.
9. Thase ME. *Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64, suppl. 13: 18–25.
10. Beneke M, Rasmus W. „*Clinical Global Impressions*” (ECDEU). *Some critical comments*. Pharmacopsychiatr. 1992; 25: 171–176.
11. Cuffel BJ, Azocar F, Tomlin M i in. *Remission, residual symptoms, and nonresponse in the*

- usual treatment of major depression in managed clinical practice.* J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 397–402.
12. Thase ME. *Defining remission in patients treated with antidepressants. Introduction, summary.* J. Clin. Psychiatry 1999; 60, supl. 3–6 i 35–36.
 13. Storosum JG, Elferink AJA, van Zwieten BJ i in.: *Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study.* Europ. Neuropsychopharmacol. 2001; 11: 173–180.
 14. Bakish D. *New standard of depression treatment: remission and full recovery.* J. Clin. Psychiatry 2001; 62, supl. 26: 5–9.
 15. Ballenger JC. *Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety.* J. Clin. Psychiatry 1999; 60, supl. 22: 29–34.
 16. Keller MB. *Remission versus response: the new gold standard of antidepressant care.* J. Clin. Psychiatry 2004; 65, supl. 4: 53–59.
 17. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. *Remission and recurrence of depression in maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort.* Psychol. Med. 2003; 33: 827–838.
 18. Lecrubier Y. *How do you define remission?* Acta Psychiatr. Scand. 2002; 106, supl. 415: 7–11.
 19. Sachs GS, Rush AJ. *Response, remission, and recovery in bipolar disorders: what are the realistic treatment goals?* J. Clin. Psychiatry 2003; 64, supl. 6: 18–22.
 20. Trivedi MH. *Using treatment algorithms to bring patients to remission.* J. Clin. Psychiatry 2003; 64, supl. 2: 8–13.
 21. Kelsey JE. *Clinician perspective on achieving and maintaining remission in depression.* J. Clin. Psychiatry 2001; 62, supl. 26: 16–20.
 22. Nierenberg AA, Wright EC. *Evolution of as the new standard in the treatment of depression.* J. Clin. Psychiatry 1999; 60, supl. 22: 7–11.
 23. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): *Note for guidance on clinical investigation of bipolar disorders.* The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, 26 April 2001 (maszynopis).
 24. Committee for Proprietary Medicinal Products. *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression.* The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, 26 April 2002 (maszynopis).
 25. Grof P. *Designing long-term clinical trials in affective disorders.* J. Affect. Disord. 1994; 30: 243–255.
 26. Carpenter WT, Appelbaum PS, Levine RJ. *The Declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2003; 160: 356–362.
 27. Freedman B, Weijer C, Glass RC. *Placebo orthodoxy in clinical research. I. Empirical and methodological myths.* J. Law Med. Ethics 1996; 24: 243–251.
 28. Klerman GL. *Scientific and ethical considerations in the use of placebo controls in clinical trials in psychopharmacology.* Psychopharmacol. Bull. 1986; 22: 25–32.
 29. Klerman GL, Izen JE. *Psychopharmacology.* W: Reich WT, red. *Encyclopedia of bioethics*, vol. 1–4. New York: Free Press; London: Collier McMillan Publ.; 1987, s. 1378–1386.
 30. Levine R J. *Placebo controls in clinical trials of new therapies for which there are known effective treatments.* W: Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW, red. *The science of the placebo: toward an interdisciplinary research agenda.* London: British Medical Journal Books; 2000, s. 264–280.
 31. Lieberman JA. *Ethical dilemmas in clinical research with human subjects: an investigator's perspective.* Psychopharmacol. Bull. 1996; 32: 19–25.
 32. Lieberman JA, Troup S, Laska E, Volavka J, Gelenber A, Rush AJ i in. *Issues in clinical research design: principles, practices and controversies.* W: Pincus HA, Lieberman JA, Ferris S, red. *Ethics in psychiatric research: a resource manual for human subjects protection.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1999, s. 23–60.

33. Miller FG. *Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective*. Biol. Psychiatry 2000; 47: 707–717.
34. Quitkin FM. *Placebo, drug effects, and study design: a clinician's guide*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 829–836.
35. Steiner DL. *Placebo-controlled trials: when are they needed?* Schizophr. Res. 1999; 35: 201–210.
36. Górski A, Spier RE, red. *Placebos: ethics and health care research*. Sc. Engin. Ethics 2004; 10, 1.
37. Pużyński S. *Placebo in the investigation of psychotropic drugs, especially antidepressants*. Sc. Engin Ethics 2004; 10: 135–142.
38. Smoak R. Jr. *Placebo: its action and placebo in health research to day*. Sc. Engin. Ethics 2004; 10: 9–13.
39. Szawarski Z. *The concept of placebo*. Sc. Engin. Ethics 2004; 10: 57–64.
40. Vrhovac B. *Placebo and the Helsinki Declaration – what to do?* Sc. Engin. Ethics 2004; 10: 81–93.
41. Zaborowski P, Górski A. *Informed consent and the use of placebo in Poland: ethical and legal aspects*. Sc. Engin. Ethics 2004; 10: 167–178.
42. Zilgalvis P. *Placebo use in Council of Europe biomedical research instruments*. Sc. Engin. Ethics 2004; 10: 15–22.
43. Barbui C, Violante A, Garattini S. *Does placebo help establish equivalence in trials of new antidepressants*. Eur. Psychiatry 2000; 15: 268–273.
44. Benkert O, Maier W. *The necessity of placebo application in psychotropic drug trials*. Pharmacopsychiatr. 1999; 23: 203–205.
45. Rickels K. *Use of placebo in clinical trials*. Psychopharmacol. Bull. 1986; 22: 19–24.
46. Ross DC, Quitkin FM, Klein DF. *A typological model for estimation of drug and placebo effect in depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 2002; 22: 414–418.
47. Walsh BT, Seidman ST, Sysko R, Gould M. *Placebo response in studies of major depression*. JAMA 2003; 287: 1840–1847.
48. Leuchter A, Cook JA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. *Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 122–129.
49. Emilien G, Hackett D. *Limitation of placebo-controlled trials in the assessment of the efficacy of antidepressants*. Internat. J. Meth. Psychiatrie Res. 2000; 9 (supl.): 3–10.
50. Pużyński S. *Problem placebo w badaniach klinicznych leków przeciwdepresyjnych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2000; 2: 122–131.
51. Safjan M.: *Prawo i medycyna*. Warszawa: Oficyna Naukowa; 1998.
52. *World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*: Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; the 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983; the 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989; the 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996; and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; Ferney-Voltaire, France, WMA, <http://www.wma.net/e/policy/17c.pdf>.
53. Khan A, Warner HA, Brown WA. *Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials*. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 311–317.
54. Khan A, Khan S. *Placebo in mood disorders: the tail that wags the dog*. Curr. Op. Psychiatr. 2003; 16: 35–39.
55. Misra S, Ganzini L. *Capacity to consent to research among patients with bipolar disorder*. J. Affect. Dis. 2004; 80: 115–123.
56. Freedman B. *Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose, IRB*. Res. Human Subj.

Res. 1999; 12: 1–6.

57. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, McGrath PJ. *Duration of antidepressant drug treatment. What is an adequate trial?* Arch. Gen. Psychiatry 1984; 41: 238–245.
58. Woggon B. *Methodology of measuring the efficacy of antidepressants - European viewpoint.* Psychopharmacol. 1992; 106: 90–92.

Praca zamówiona przez redakcję

Adres: Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 9

