

# Placebo učinak - mit ili stvarnost?

---

**Matanić, Kristina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:214840>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Kristina Matanić

Placebo učinak – mit ili stvarnost ?

## DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv.prof.dr.sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Najveća zahvala ide mojoj obitelji; mami, tati, bratu i sestri, koja me naučila da nikad ne odustajem od svojih snova i da se upornost uvijek isplati. Veliko hvala mojim dragim prijateljima koji su mi bili iznimno velika podrška. Ovaj uspjeh posvećujem svima vama. Hvala mojoj mentorici na savjetima i velikoj pomoći u izradi diplomskog rada.*

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1 Placebo učinak - biološki, klinički i etički napredak u razumijevanju i primjeni.....	1
1.1.1. Psihološki mehanizmi .....	2
1.1.2. Neurobiološki mehanizmi.....	3
1.1.3. Važnost komunikacije zdravstveni djelatnik - pacijent .....	7
1.1.4. Placebo u kliničkim istraživanjima.....	9
1.1.5. Etički principi .....	10
1.2. Nocebo učinak .....	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	14
3. MATERIJALI I METODE .....	15
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	16
5. ZAKLJUČAK .....	27
6. LITERATURA.....	28
7. SAŽETAK / SUMMARY .....	30
8. UPITNIK (Prilog 1. Diplomskom radu) .....	32
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	

## 1. UVOD

„Placebo efekt“ susreće se u svim područjima unutar biomedicine, ali isto tako i društvene znanosti istražuju taj fenomen. Pojavljuje se kao posljedica uporabe placeba, „lažnog“ lijeka koji ne sadrži aktivnu supstanciju odgovornu za farmakološko djelovanje, no bolesnik za njega smatra i vjeruje da je pravi lijek ili bi to mogao biti. Sukladno tome, svatko tko ga primjenjuje, od liječnika pa do sociologa, drugačije ga definira i upotrebljava s drugačijim ciljem ([www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr)).

Svaki lijek ima svoje pozitivne i negativne učinke, koje je uglavnom moguće objasniti njegovim farmakološkim svojstvima, ali klinički učinak placeba u brojnim patološkim stanjima nije jednostavno razumjeti.

Učinak placeba opaža se u bilo kojoj grani terapije; farmakoterapiji, psihoterapiji, pri kirurškom zahvatu. Dva čimbenika utječu i odnose se na placebo učinak. Prvi je anticipacija rezultata terapije, koja je uglavnom optimistična. Drugi je spontana promjena koja se često opaža kao spontano poboljšanje stanja bolesnika bez ikakva liječenja.

Placebo učinak kompleksan je fenomen kojega je teško definirati, a time i objasniti njegov sami mehanizam nastanka. Javlja se kod gotovo svih stanja i bolesti. Samim time, može se reći da je placebo u jednu ruku prava panacea (lijek za sve bolesti). Njegova ciljano primjena u biomedicinskim znanostima može bitno povećati konačne ishode bilo kojeg terapijskog pristupa (Silberman, 2009). Međutim, potrebno je procijeniti u kojoj situaciji će se placebo primijeniti ciljano te pritom uzeti u obzir brojne čimbenike poput mogućeg utjecaja na ishod i posljedice takvog „terapijskog“ pristupa, njegovu znanstvenu utemeljenost te u vezi s tim etička pitanja (Francetić i sur., 2007).

Placebo je nedjelatna, inertna tvar, odnosno postupak ili zahvat, koji nema specifičnu učinkovitost u stanju zbog kojega se primjenjuje. Potječe od latinske riječi *placere* – sviđati se, *placebo*- zadovoljit ću (Francetić i sur., 2007).

Iz značenja riječi proizlazi da je taj učinak pozitivan, koristan i zadovoljavajući, iako ne pokazuje specifičnu farmakološku učinkovitost. Suprotnost ovom pojmu je nocebo učinak koji izaziva nelagodu.

Ako se gleda što je temelj placebo učinka, svakako na prvo mjesto treba staviti psihološku komponentu, za koju je važno da pacijent bude u uvjerenju da dobiva učinkovito liječenje. Osoba koja takvo liječenje preporučuje, posjeduje sposobnost indukcije *placebo-reakcije*, tj. moć uvjeravanja u navedeno. Treći element na kojem se temelji ukupna placebo reakcija jest način liječenja koji se preporučuje. Primjerice, isti lijek primjenjen injekcijom ima veći potencijal placebo-indukcije nego što to ima u obliku tablete. Primjena placeba može biti namjerna ili ciljana, a placebo-reakcija inducirana nenamjerno ili slučajno. Placebo učinak ima podlogu unutar mozga, što se može pratiti kroz povećanu aktivnost određenih regija, kao što je prefrontalni korteks metodama oslikavanja mozga. Ta povećana aktivnost na neurokemijskoj se razini odražava na promjene u neurotransmisiji i procesuiranju informacija unutar mozga kao i onih koji dolaze s periferije (Francetić i sur., 2007).

## **1.1. PLACEBO UČINAK - BIOLOŠKI, KLINIČKI I ETIČKI NAPREDAK U RAZUMIJEVANJU I PRIMJENI**

Dugi niz godina placebo je služio kao kontrola u kliničkim ispitivanjima terapijskih postupaka kako bi se pokazala njihova učinkovitost. Međutim, danas znamo da placebo nije samo kontrola bez ikakvog terapijskog potencijala, već da može kod određenih osoba i u određenim uvjetima dovesti do značajnog kliničkog odgovora. Stoga je placebo učinak pravi psihobiološki fenomen, vrijedan intenzivnih istraživanja znanstvene javnosti (Finniss i sur., 2010).

### **1.1.1. Psihološki mehanizmi**

S psihološkog stajališta, različiti mehanizmi uvjetuju i pridonose placebo učinku. Tu se ubrajaju: očekivanja osobe, njena motivacija, kondicioniranje, učenje i pamćenje pozitivnog, zaim osjećaj zadovoljstva i nagrade (Finniss i sur., 2010).

Pritom su posebno bitni očekivanje pozitivnog (terapijskog učinka), a ono je podložno manipulaciji različitim vanjskim čimbenicima te klasično kondicioniranje gdje neutralni podražaj može ostvariti određeni odgovor u određenom kontekstu. Mehanizmi kondicioniranja posreduju placebo inducirane promjene u nesvjesnim fiziološkim procesima poput imunog odgovora i izlučivanja hormona (Finniss i sur., 2010).

U medicinskoj praksi bezuvjetni podražaj (stvarni lijek) uparivan s neutralnim podržajem poput boje ili oblika tablete nema nikakvu teorijsku podlogu za *ozdravljenje*. Tek kroz uparivanje s pravim lijekom počinju, prema načelu klasičnog uvjetovanja, dobivati novu dimenziju i karakteristike uvjetovanog podržaja. Istraživanja govore da uvjetovanje ima svoje osnove u mogućem placebo učinku, te se dodatno pokazalo da je placebo učinak veći u onim slučajevima kada se ispitivao s aktivnim lijekovima koji inače imaju farmakološki uvjetovano djelovanje. Drugim riječima, ako se placebo uparuje s pravim lijekom, njegov je učinak veći nego kad se uparuje s inertnom nedjelotvornom tvari (Benedetti i Amanzio, 1997; Ivanec, 2015).

Prema tome, kondicioniranje i vlastito očekivanje se međusobno prožimaju. Što su veća očekivanja, veći je placebo učinak, a potencijalno veći učinci kondicioniranja. Uz klasično uvjetovanje i drugi procesi poput iskustva iz prošlosti i socijalno okruženje bitno doprinose placebo učinku. (Finniss i sur., 2010)

### **1.1.2. Neurobiološki mehanizmi**

U novije vrijeme s razvojem dijagnostičkih metoda u medicini, procesi na razini aktivacije živčanog sustava postali su dio istraživanja u kombinaciji s brojnim tehnikama opažanja neurološke aktivacije poput tehnika oslikavanja PET (engl., positron emission tomography), FMRI (engl., functional magnetic resonance imaging). Jedan od prvih, vrlo ilustrativnih istraživanja fiziološke osnove placebo učinka proveli su Petrovic, Kalso, Petersson i Ingvar (2002). Oni su bilježili aktivnost određenih moždanih struktura za vrijeme bolnog podražaja uspoređujući njihovu aktivaciju kod tri situacije: samo kod bolnog podraživanja, bolnog podraživanja u kombinaciji s pravim lijekom koji je po svojoj prirodi opioidni agonist, te bolnog podraživanja u kombinaciji s placebo (za koji je ispitanicima isto rečeno da je analgetik). Rezultati su pokazali da se u slučaju primjene analgetika kao i u slučaju primjene placebo tretmana ostvaruje jaki analgetski učinak. Na anatomskoj razini, opažena je podudarnost aktivnosti moždanih struktura kod oba tretmana (i realnog lijeka i placebo tvari), dok takve aktivacije nije bilo u kontrolnoj situaciji (samo bolno podraživanje). To su dominantno bile strukture na razini moždanog debla (PAG područje, tj. područje periakveduktalne sive tvari) i ACC-a (anteriorni cingularni korteks). Također, ove dvije strukture su uključene redovito u modulaciju boli, ali i u situacije gdje se ispituje uloga psiholoških čimbenika te modulacije. Drugi nalaz iz istraživanja Petrovica i sur. (2002) da su u slučaju primjene lijekova i placebo dominantno bile aktivne strukture na razini ponsa i ACC-a, može se dovesti u vezu s hipotezom

da je u nastanku placebo učinka kod boli došlo do aktivacije endogenih opioidnih putova, koji upravo na toj razini imaju važnu ulogu u regulaciji nocicepcije. Međutim, Petrovic i sur. (2002) pokazali su određene individualne razlike u aktivaciji moždanih struktura uključenih u placebo učinak. Temeljna hipoteza koja je proizašla iz navedenih istraživanja je da u ostvarenju placebo učinka važnu ulogu ima *silazni sustav modulacije boli*, koji putem specifičnih neurokemijskih procesa interferira s procesima prijenosa bolnih podražaja.

U tom silaznom sustavu modulacije boli sudjeluju dorsolateralni prefrontalni korteks (DLPFC) i ACC, te specifične supkortiklane regije PAG-a. Taj je sustav povezan s kralježničkom moždinom, gdje se može modulirati ulaz nociceptivnih informacija s periferije. Drugim riječima, zbog očekivanja analgetskog učinka (prefrontalni korteks), događa se i aktivacija u ACC koji je povezan s moždanim deblom. U njemu se aktiviraju živčane strukture koje su povezane s aktivacijom sustava endogenih opioda koji ostvaruju djelomični ili potpuni analgetski učinak koji na razini kralježničke moždine smanjuje lučenje tvari P (jednog od glavnih ekscitirajućih neurotransmitora pri prijenosu bolnih impulsa (Ivanec, 2015).

Mnoga neurobiološka istraživanja placebo odgovora usmjerena su na bol i analgeziju. Rezultati koji su pokazali da opioidni antagonisti poput naloksona mogu u potpunosti spriječiti ili inhibirati placeboom uzrokovanu analgeziju u različitim bolnim stanjima neupitno pokazuju ključnu ulogu endogenog opioidnog sustava. Nalazi bihevioralnih istraživanja dodatno su potvrđeni tehnikama snimanja mozga poput pozitivne emisijske tomografije (PET), magnetske rezonancije (MR). Studije oslikavanja mozga su pokazale da su placeboom inducirane promjene slične onima koje uzrokuje primjena opioidnih agonista. (Finniss i sur., 2010). Međutim, čini se da je neurobiologija placebo učinka ipak mnogo kompleksnija te da uključuje opioidno-kolecistokinergično-dopaminergičnu neuronalnu mrežu (Ivanec, 2015).

Smanjena brzina otkucaja srca i beta-adrenergična aktivnost, te placeboom inducirana respiratorna depresija mogu biti pokrenute primjenom naloksona što upućuje na uključivanje opioidnih mehanizama i na razini depresije kardiovaskularne i respiratorne funkcije (Finiss i sur., 2010).

Zanimljiva istraživanja provedena su na pacijentima s akutnim napadom migrene kojima je također potvrđeno da sugestija o učinkovitosti lijeka koju daje liječnik, medicinska sestra ili farmaceut bitno utječe na ishod liječenja. Naime, što su očekivanja pacijenta o učinkovitosti lijeka bila veća, to je njegovo djelovanje bilo izraženije. Isto tako, istraživanja o nocebo učinku



pokazala su da učestala upozorenja o nuspojavama lijekova mogu utjecati na veću pojavnost i pojačanu percepciju nuspojava (Speciali i sur., 2010).

Mnogi placebo učinci posredovani su i drugim mehanizmima, a ne samo opioidnim. To su otpuštanje raznih neurotransmitora i neuromodulatora (Tablica 1). Gledajući iz neurobiološke perspektive kod Parkinsonove bolesti, primjena placeba uzrokuje otpuštanje dopamina u striatumu te promjene unutar bazalnih ganglija. Isto tako, opisane promjene vezane uz opioidni i dopaminski sustav, uočavaju se u mozgu nakon primjene placeba u depresiji.

Tablica 1. Pretpostavljeni mehanizmi placebo učinka u različitim bolestima/stanjima (prilagođeno prema Finnis i sur., 2010)

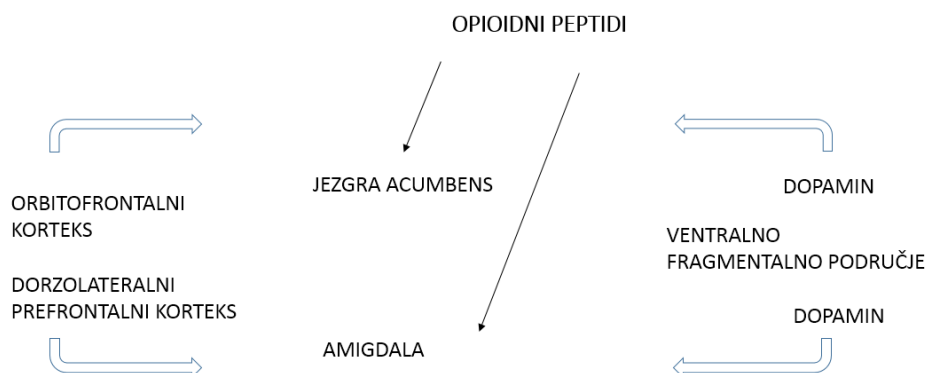
BOLEST/SISTEM	MEHANIZAM
Bol	Aktivacija endogenih opioida i dopamina (placebo). Aktivacija kolekistokinina i deaktivacija dopamina (nocebo).
Parkinsonova bolest	Aktivacija dopamina u striatumu i promjena u aktivnosti neurona u bazalnim ganglijima i talamusu.
Depresija	Promjena električne i metaboličke aktivnosti u različitim regijama mozga, npr. ventralnom striatumu.
Anksioznost	Promjene u aktivnosti prednjih cingulatoernih i orbitofrontalnih kora. Genetičke varijacije serotoninskog transportera i triptofan hidroksilaze 2.
Autonomni odgovori na duboku stimulaciju mozga	Promjene neuralne provodljivosti u limbičkim regijama.
Kardiovaskularne bolesti	Redukcija beta adrenergičke aktivnosti srca.
Bolesti respiratornog sustava	Prilagodba opioidnih receptora u respiratornom traktu.
Imunosni sustav	Promjene nekoliko imunih medijatora i stanica (npr. IL-2, TNF-gama, limfociti).
Endokrini sustav	Promjene nekih hormona (hormona rasta, kortizol).
Fizička aktivnost	Aktivacija endogenih opioida i povećani mišićni rad.
Alzheimerova bolest	Prefrontalna izvršna aktivnost i funkcionalna povezanost prefrontalnih područja.

Manje istraživanja posvećeno je nocebo učinku, ponajprije iz etičkih razloga. Jedna je *neuroimaging* studija nocebo učinka pokazala aktivaciju regija mozga koje su važne u regulaciji

raspoloženja i emocija (hipokampus, amigdala), a taj učinak je ponajprije posredovan kolecistokininskim sustavom (Finniss i sur., 2010).

Nedavne publikacije o placebo prikazuju da ne postoji niti jedan jednostavni neurobiološki ili psihološki mehanizam koji bi mogao u potpunosti objasniti placebo i nocebo fenomene. Međutim, u različitim je bolestima i stanjima otkriveno da su neki neuralni putovi na razini središnjeg živčanog sustava, ali i periferije uključeni u nastanak noceba i placeba. Prethodno su opisana istraživanja koja su povezala opioidni sustav s placebo učinkom kod boli.

Brojna istraživanja pokušavala su objasniti pojavu placebo učinka kod Parkinsonove bolesti za čiju je kliničku sliku odgovorna deplecija dopamina i smanjenje dopaminergičke transmisije u bazalnim ganglijima. Očekivanje pozitivnog terapijskog učinka, posebice nakon prethodnih uspješnih terapija temelj je placebo učinka kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti. To očekivanje povezano je i s centrima ugođe/nagrade u mozgu (nukleus akumbens i ventralno tegmentalno područje) te na neurokemijskoj razini s povećanjem lučenja dopamina kako u tom području (Slika 1), tako i u strijatumu što se dovodi u vezu sa smanjenjem motornih simptoma Parkinsonove bolesti (Enck i sur., 2008; Lidstone i sur., 2010). Temeljem navedenih rezultata istraživanja, čini se da interakcija opioidnog i dopaminskog sustava na razini nukleus akumbensa i ventralnog tegmentalnog područja, ovisno o dolaznim modulatornim signalima iz kortikalnih regija, igra ključnu ulogu u očekivanju pozitivnog ishoda nakon primjene placeba kod većine stanja (Scott i sur., 2007, 2008).



Slika 1. Pojednostavljena shema nagradnog sustava. Otkriveno je da su u placebo učinke uključeni i dopamin i endogeni opioidni peptidi u jezgri accumbens (Enck i sur., 2008.)

Brojna su istraživanja provedena s ciljem objašnjenja mehanizma nastanka placebo učinka kod depresije. Najviše dokaza govori o metaboličkim promjenama u različitim regijama mozga poput prefrontalnog korteksa, hipokampusa i talamusa, što za posljedicu ima primjene u neurokemijskim signalizacijskim putovima (Peciña i sur., 2015).

Mogući utjecaj placebo učinka na liječenje gastrointestinalnih poremećaja i bolesti izazvao je veliki interes znanstvene javnosti. Pokazan je značajan placebo učinak u pacijenata s gastroezofagealnom refluksnom bolesti te funkcionalnom dispepsijom, dok je kod erozivnog ezofagitisa on bio manje izražen (Elsenbruch i sur., 2015).

Isto tako, čini se da veći indeks tjelesne mase, životne navike, manji intenzitet simptoma na početku liječenja i njihova sporija progresija tijekom izvođenja studije, kao i terapija s kojom se placebo uspoređuje imaju utjecaj na intenzitet placebo učinka (Elsenbruch i sur., 2015).

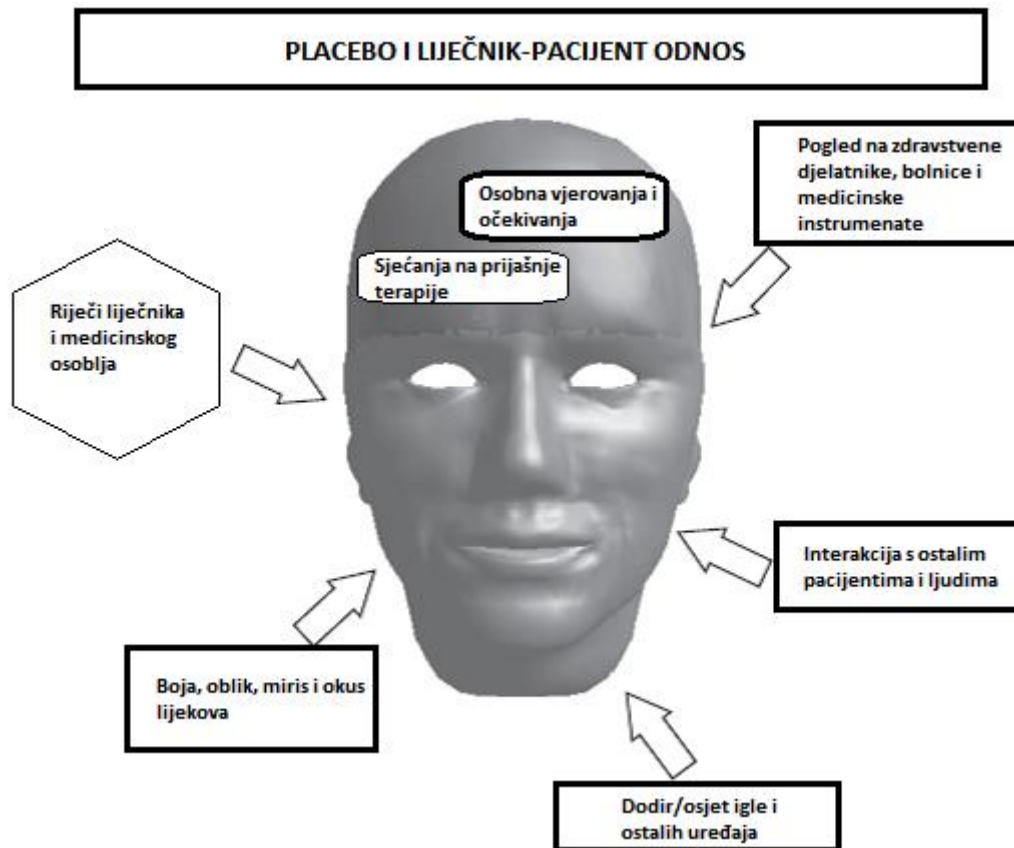
### **1.1.3. Važnost komunikacije zdravstveni djelatnik - pacijent**

U izvornoj definiciji placebo, više mu je pridavan epitet koji je upućivao na to da je riječ o medicinskom tretmanu koji umiruje nego koristi pacijentu, što je bio jedan od glavnih razloga za negativne konotacije placebo koncepta. Danas smo svjesni da odnos između zdravstvenog djelatnika, odnosno osoba koje pružaju uslugu (daju lijek), savjetuju o liječenju i pomažu pacijentu te samog pacijenta itekako utječe na adherenciju, te konačne terapijske ciljeve. Stoga je u nastavne programe unutar studija biomedicinskog područja uvedena nastava iz komunikacijskih i konzultacijskih vještina, čime je dodatno naglašeno da empatija, suosjećanje, razumijevanje i povjerenje čine važan segment do puta ka ozdravljenju (Bensing i Verheul, 2010).

Temeljem brojnih dokaza također je prihvaćeno da placebo nije samo „inertna tvar“ bez ikakvog mehanizma već da ispreplitanje neurobioloških učinaka u čijoj su podlozi jaka psihološka zbivanja (očekivanje, kondicioniranje, vjerovanje i dr.) čini složeni koncept koji je moguće primijeniti na gotovo sve bolesti i stanja (Benedetti, 2013).

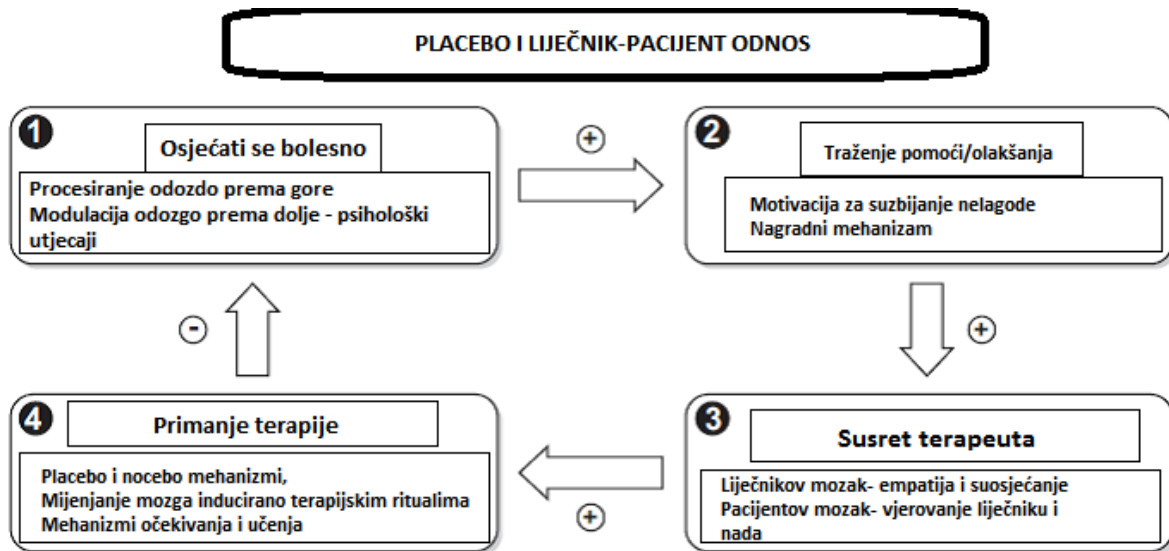
Psihosocijalni kontekst liječenja uključuje više od odnosa zdravstveni djelatnik-pacijent, budući da ta interakcija ovisi i o drugim, uglavnom vanjskim čimbenicima poput prethodnog

iskustva s liječenjem, interakcije s drugim osobama, kao i karakteristikama samog lijeka (oblik, veličina, boja, način primjene, kontekst u kojem se lijek primjenjuje) (Slika 2).



Slika 2. Psihosocijalni kontekst oko pacijenta i terapije (Benedetti, 2013.)

Ta posebna interakcija zdravstvenih djelatnika i pacijenata razvila se kao društveno-biološka karakteristika čovječanstva budući da su ljudi emotivna bića te je u tom kontekstu i emocionalna skrb za pacijenta obavezan dio liječenja. Liječnika se u tu svrhu može nazvati iscjeljiteljem i cijeli susret liječnika i pacijenta može se podijeliti na četiri koraka. Prvi korak u kojem se pacijent „osjeća bolesno“ polazna je točka koja pokreće odnos. Drugi korak u kojem „pacijent traži olakšanje“, vrsta je motiviranog ponašanja. Prva dva koraka ključni su elementi koji vode pacijenta liječniku. Treći korak uključuje susret liječnika i pacijenta te pokreće jedinstvenu i posebnu društvenu interakciju u kojoj pacijent od liječnika očekuje rješavanje pacijentovih tegoba. Konačno, četvrti korak je kada pacijent „prima terapiju“; kao najvažniji dio interakcije liječnik-pacijent (Benedetti, 2013) (Slika 3).



Slika 3. Četiri koraka odnosa liječnik-pacijent. Faze unutar odnosa odgovorne za terapijski učinak. (Benedetti, 2013)

Susret zdravstvenog djelatnika i pacijenta u velikoj mjeri određuje uspješnost liječenja jer upravo u toj fazi emocionalni kontekst dobiva na važnosti. Empatija, odgovornost, izgrađen odnos povjerenja i vjerovanja imaju značajan utjecaj na konačni terapijski učinak, kako vezano za učinkovitost lijeka, tako vezano i za njegovu podnošljivost.

#### 1.1.4. Placebo u kliničkim istraživanjima

Iako postoje različiti podaci u znanstvenoj literaturi, čini se da oko 35-40% bolesnika koji pate od depresije, anksioznosti, shizofrenije, boli, bronhalne astme, sindroma iritabilnog kolona, čak i povišenog krvnog tlaka u placebo-kontroliranim kliničkim ispitivanjima imaju odgovor na placebo. Čak 25-60% bolesnika s depresijom „liječenih“ placebom može imati znatno smanjenje simptoma, a slično je i kod drugih psihičkih bolesti (shizofrenija: 20-50%). Posredno možemo zaključiti da u terapijskom odgovoru na primjenu antidepresiva ili antipsiotika značajan udio otpada na placebo učinak (Weimer i sur., 2015).

Uvođenje placeba u kontrolirane kliničke pokuse započelo je prije 60-tak godina, dok su se sistemska istraživanja učinka i učinkovitosti primjene placeba intenzivirala posljednjih 20-tak godina. Razlozi uvođenja placeba u kliničke studije jesu procjena „prave“ vrijednosti novoga lijeka, a samim time doprinos placeba tada postaje višestruk:

1. Razdvojiti farmakodinamičke učinke lijeka od psiholoških učinaka koje može izazvati njegova primjena;
2. Odvojiti učinke lijeka od mogućih neželjenih reakcija samoga lijeka koje se mogu dogoditi u pratećem razvoju bolesti kroz vrijeme, te od utjecaja drugih vanjskih čimbenika;
3. Što je više moguće, izbjeći donošenje lažno pozitivnih ili negativnih zaključaka o samom lijeku (Francetić i sur., 2007).

Vrijednost placebo-kontroliranih studija vrlo je značajna za ranu evaluaciju mogućeg novog lijeka, a placebo kontrolirani pokusi mogu pokazati je li novi lijek djelotvorniji ili možda štetniji u odnosu na stanje prije njegove primjene.

Međutim, primjena placeba ne bi smjela negativno utjecati na donošenje zaključaka o učinkovitosti lijeka koji se ispituje budući da je placebo učinak izraženiji kod osoba sa slabijim intenzitetom simptoma, ovisan je o psihičkim faktorima osobe (vjerovanje, optimizam i sl), kontekstu primjene te o brojnim drugim čimbenicima.

Sukladno Helsinškoj deklaraciji, valja primjenjivati placebo u kliničkom pokusu samo kada je to opravdano. S etičkog aspekta, iznimno je važno da je pacijent detaljno upoznat s činjenicom da se placebo koristi u istraživanju, te da postoji podjednaka mogućnost da bude svrstan u skupinu liječenu placebo (Francetić i sur., 2007).

### **1.1.5. Etički principi**

Etički principi za promicanje učinka placeba u kliničkoj praksi prvenstveno traže znanje o kliničkoj važnosti i samom značenju placebo učinka. Drugi važan čimbenik vezan za etiku placeba odnosi se na to je li se i kako placebo učinci mogu promovirati bez obmane pacijenta. Velik broj studija placebo učinka uključivao je obmanu u primjeni „inertnih“ placeba kao temeljnog elementa nekog istraživanja. Preporučiti, nuditi, dati placebo intervenciju bolesniku bez njegovog pristanka i znanja dovodi u pitanje povjerenje bolesnika u liječnika/farmaceuta i potencijalno ugrožava terapijske ishode (Finniss i sur., 2010).

Etički problem vezan za primjenu placeba u samoj osnovi nije vezan za uskraćivanje terapije budući da placebo može biti prilično učinkovit te je obično bolje podnošljiv. Međutim, s druge strane, pacijent želi učinkovito liječenje, zbog čega se može smatrati da će liječenje placebo

uvijek biti neetično, što predstavlja kršenje pacijentovog prava na pošteno i potpuno informiranje o liječenju (Finniss i sur., 2010).

Etička povjerenstva institucija u kojima se provode studije na pacijentima i uključuju placebo, moraju se pobrinuti da se izbjegne zlouporaba placebo učinka. Potpisivanje informiranog pristanka za sudjelovanje u studiji koji uključuje sve informacije za pacijenta/sudionika istraživanja o ciljevima istraživanja, dizajnu studije, mogućim koristima i rizicima te o drugim relevantnim pitanjima nužno je prije odobrenja svake kliničke studije. Metodološki, studije kontrolirane placebom smatraju se neophodnima, kako bi se dokazala učinkovitost farmakološkog liječenja, utvrdio sigurnosni profil i u konačnici utjecalo na dostupnost novih lijekova na tržištu (Gómez-Díaz i sur., 2012).

## **1.2. NOCEBO UČINAK**

Nocebo odgovor je induciran pacijentovim negativnim očekivanjima i/ili negativnim sugestijama u odsutnosti bilo kakvog liječenja (Häuser i sur., 2012).

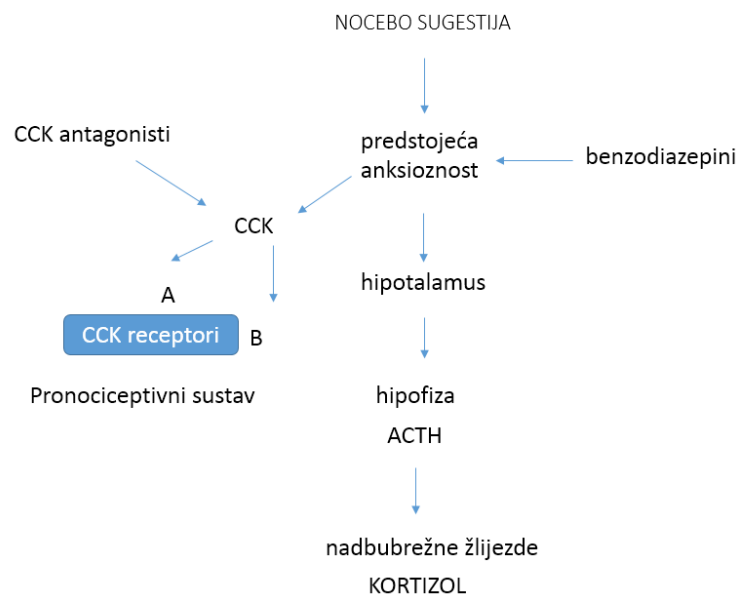
To je očekivanje da će liječenje biti neučinkovito ili čak uzrokovati pogoršanje bolesti. Latinska riječ *nocebo* znači „škodit ću“, a prvi put pojam je upotrijebio Walter Kennedy 1961. god. ([www.wikipedia.org/wiki/Nocebo#Etymology\\_and\\_usage](http://www.wikipedia.org/wiki/Nocebo#Etymology_and_usage)).

U terapiji može biti jednako snažan kao i placebo efekt. Primjerice, svojim stavom i riječima zdravstveni djelatnici mogu svojim pacijentima prenositi poruke koje smanjuju vjeru i nadu u oporavak i ozdravljenje. Također, nocebo može smanjiti učinkovitost propisane terapije, dovesti do pogoršanja simptoma bolesti, a nuspojave lijekova učiniti izražajnijima. Same negativne sugestije, namjerne ili nenamjerne mogu potaknuti nepovjerljivost prema liječenju te dovesti do razvoja anksioznosti kod bolesnika. Pacijentov stav ovdje igra isto vrlo važnu ulogu. Informacije o mogućim negativnim očekivanjima i komplikacijama te neželjenim ishodima terapije uvelike utječu na pacijenta. Liječnici se suočavaju sa samim pristupom, tj. etičkom dilemom, budući da je njihova zadaća, uz to što predlažu odgovarajuću terapiju, informiraju ih o potencijalnim komplikacijama liječenja, također i izbjeci nocebo efekt koji tu može biti prisutan u velikom postotku (Häuser i sur., 2012).

Osjetljivost nocebo učinka također može biti pod utjecajem svjesnih i nesvjesnih procesa učenja, osobina ličnosti (skeptizam, nepovjerenje i sl.) i psiholoških čimbenika. Štoviše, ponašanja liječnika, prostor i okruženje mogu izazvati negativna očekivanja koja dramatično utječu na percepciju i obradu boli u različitim bolnim stanjima kod različitih pacijenata (Blasini i sur., 2017).

Tehnike snimanja mozga dale su važne informacije za razumijevanje neurobiologije negativnih očekivanja i konotacija, a većina je istražena na fenomenu boli. Pritom se najveća promjena aktivnosti opaža u talamusu, insuli, prefrontalnom korteksu.

Farmakološke studije opisuju biokemiju nocebo efekta i negativna očekivanja, te u prvi plan stavljanju antagonističko djelovanje kolekistokininskog (CCK) puta na put preko endogenih opioida, pri čemu je CCK sustav preko CCK-A ili CCK-D receptora aktiviran, dok je opioidni inhibiran (Benedetti, 2013). U ukupnom nocebu učinku važna je i povećana aktivnost osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, koja preko povišenih vrijednosti i djelovanja kortizola dodatno povećava negativne emocije vezane uz nocebo (Slika 4).



Slika 4. Nocebo učinak i podložnost farmakološkoj modulaciji.



*Nocebo odgovori izazivaju anticipativnu anksioznost koja aktivira dva neovisna puta, os hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda (HPA) s jedne strane i CCK-ergični pronociceptivni sustav s druge strane. Benzodiazepini djeluju na anksioznost, čime se blokiraju i HPA hiperaktivnost i CCK pronociceptivni sustav. Nasuprot tome, CCK antagonisti djeluju na pronociceptive sustave, čime se sprječava nocebo hiperalgezija, ali ne i HPA-hiperaktivnost (Enck i sur., 2008)*

Osimolecistokininskog, vjerojatno je da su u složene mehanizme noceba uključeni i drugi neurotransmitorski sustavi, primjerice dopaminergički, ali i GABA budući da je anksioznost važna emocionalna komponenta ovog fenomena (što dokazuje povoljan učinak benzodiazepina – pozitivnih alosteričkih modulatora receptora za GABA-u na negativna očekivanja vezana za nocebo).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Učinak placeba i njegova moguća korist u kliničkoj praksi aktualna je tema kako u znanstvenoj javnosti koja proučava mehanizme tog fenomena i nudi objašnjenja kliničarima koji se s njime susreću u radu s bolesnicima, tako i među laicima koja od tog „čudesnog“ lijeka očekuje isto tako „čudotvorne“ učinke.

Placebo učinak sa znanstvenog stajališta izuzetno je zanimljiv za istraživanje budući da njegova pojavnost ovisi o brojnim čimbenicima, od psihosocijalnog konteksta u kojem se neka terapija primjenjuje, do karakteristika same osobe. Činjenica da farmakološki aktivni antidepresivi imaju bolji terapijski učinak od placeba za samo oko 25%, dodatno otežava planiranje kliničkih ispitivanja novih lijekova koji moraju pokazati statistički značajno poboljšanje stanja bolesnika u odnosu na „lažni lijek“ te su pritom opterećeni brojnim neželjenim učincima.

Cilj ovog rada je na temelju dostupnih literaturnih izvora opisati trenutna saznanja o placebo učinku. Kako bi se ova vrlo zanimljiva tema što bolje opisala, za potrebe ovog diplomskog rada proveden je anonimni anketni upitnik na 117 osoba čija je svrha bila ispitati znanja, stavove i mišljenja o određenim tvrdnjama vezanim za placebo.

### 3. MATERIJALI I METODE

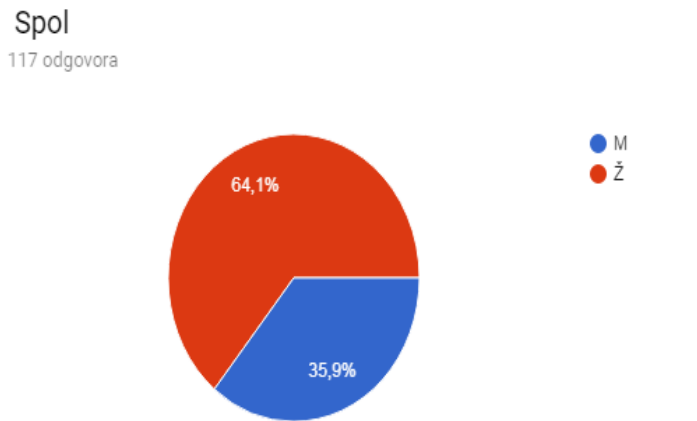
Za izradu diplomskog rada korištena je relevantna znanstvena i stručna literatura koja obrađuje temu placeba i placebo učinka. Pretraživane su bibliografske baze: PubMed, Hrčak, te stranice različitih znanstvenih časopisa, poput British Medical Journal i European Journal of Hospital Pharmacy. Pretraživanje literature i različitih mrežnih stranica se radilo prema ključnim riječima i njihovim kombinacijama: *placebo effect, placebo, nocebo, mechanism of placebo effect, efficiency of placebo effect, clinical study*.

Provedeno je i vlastito istraživanje putem Upitnika u kojemu je anketirano 117 ispitanika u dvomjesečnom razdoblju. U njemu su navedena pitanja vezana uz placebo pojam i placebo učinak. Upitnik se nalazi kao Prilog 1. ovom diplomskom radu, a dobiveni rezultati (odgovori na pitanja, mišljenja, stavovi) analizirani su i raspravljani u nastavku ovog rada.

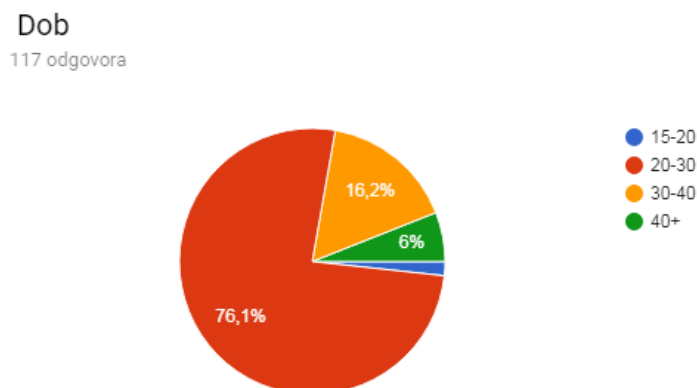
#### 4. REZULTATI I RASPRAVA

Za potrebe ovog diplomskog rada dizajniran je upitnik koji je sudionicima distribuiran elektronskim putem. Anonimni upitnik proveden je u dvomjesečnom razdoblju. Rezultati su obrađeni unutar Google obrasca. U navedenom istraživanju aktivno je sudjelovalo 117 ispitanika.

Od ukupnog broja, 75 ispitanika je ženskog, a 42 muškog spola. Najveći broj ispitanika je u dobi 20-30 godina, njih 89, a najmanji u dobi 15-20 godina, njih 2. Najzastupljeniji su studenti, njih 82, slijede ih osobe s visokom stručnom spremom, njih 15, potom ostali (viša stručna sprema, srednje obrazovanje i osnovno obrazovanje) (Slika 5, 6, 7).



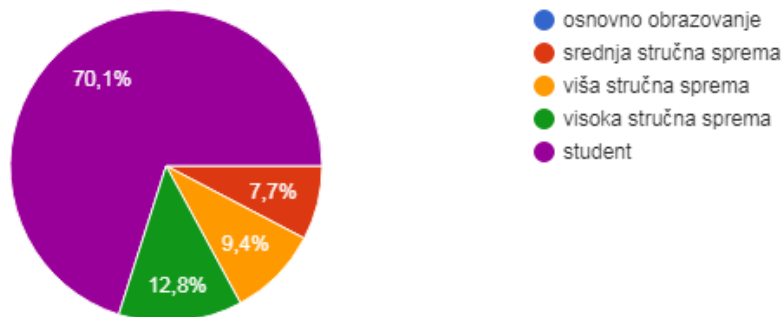
Slika 5. Raspodjela ispitanika prema spolu.



Slika 6. Raspodjela ispitanika prema životnoj dobi.

## Stručna sprema

117 odgovora

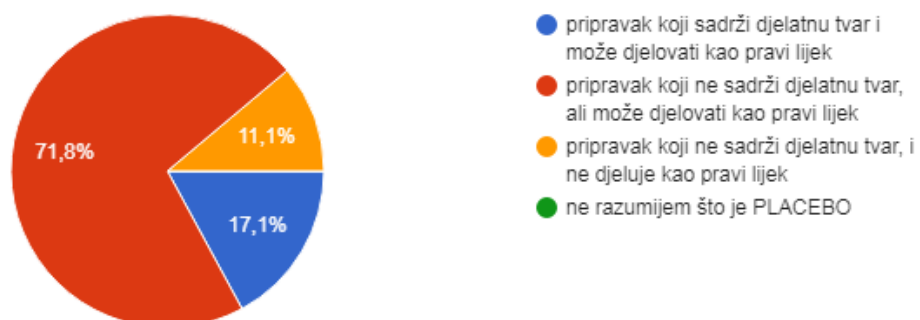


Slika 7. Raspodjela ispitanika prema stručnoj spremi.

Čak 71, 8% ispitanika drži da je placebo pripravak koji ne sadrži djeltanu tvar, ali može djelovati kao pravi lijek, dok njih 67,5 % placebo povezuje sa stanjem organizma, a podjednako ih smatra da je placebo ili čudotvorni lijek (17,1%) ili izmišljeni termin (15,4%) (Slika 8 i 9).

## Kako biste definirali pojam placebo ?

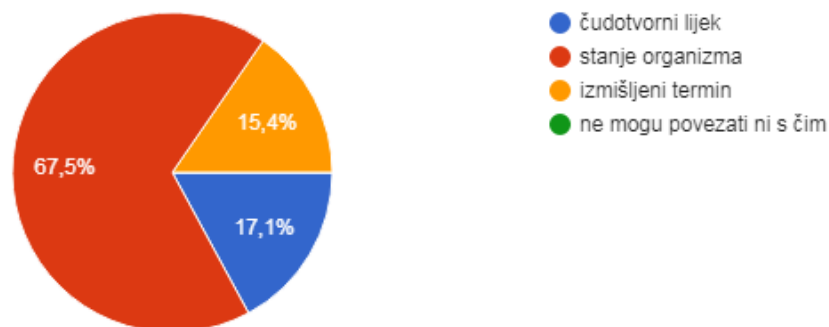
117 odgovora



Slika 8. Definiranje pojma „placebo“.

## S čime biste povezali pojam placebo ?

117 odgovora



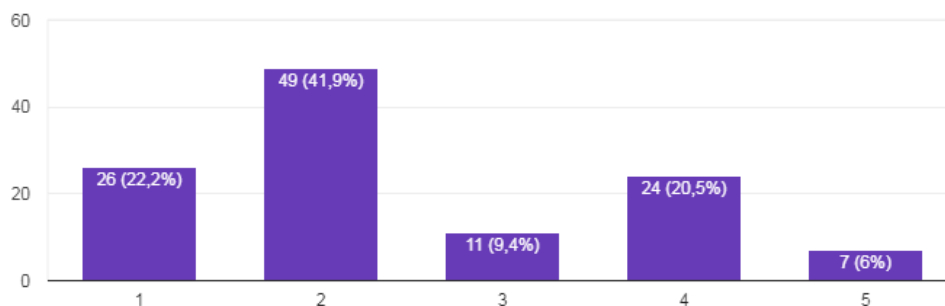
Slika 9. Povezanost pojma „placebo“ s ponuđenim definicijama.

- *Slijede pitanja s raspodjelom odgovora od 1 do 5, pri čemu 1 predstavlja najmanje slaganje s tvrdnjom (neslaganje), a 5 najviše slaganje s tvrdnjom.*

Čak 64,1% ispitanika ne smatra da je placebo učinkovit kao pravi lijek, dok je njih 26,5% sklonije vjerovati u suprotno (Slika 10). Međutim, velika većina smatra da ako se koristi dugo vremena, placebo može bolest izliječiti. S druge strane, većina ispitanih vjeruje da placebo uzrokuje nuspojave (Slika 11).

### Placebo je učinkovit kao pravi lijek.

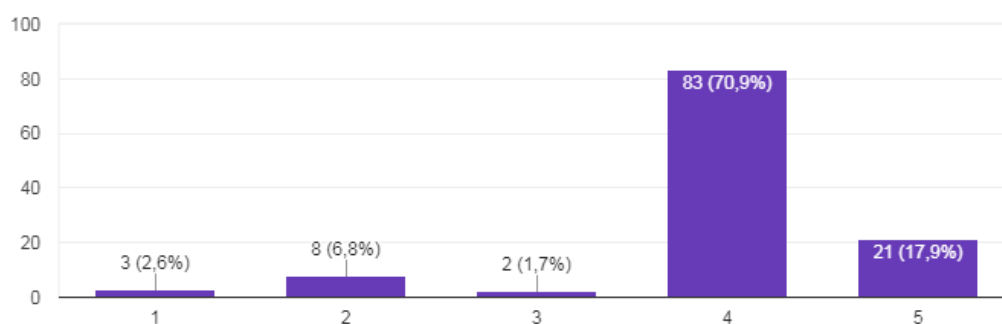
117 odgovora



Slika 10. Mišljenje ispitanika o učinkovitosti placeba.

### Ako se koristi dugo vremena, placebo može izliječiti bolest.

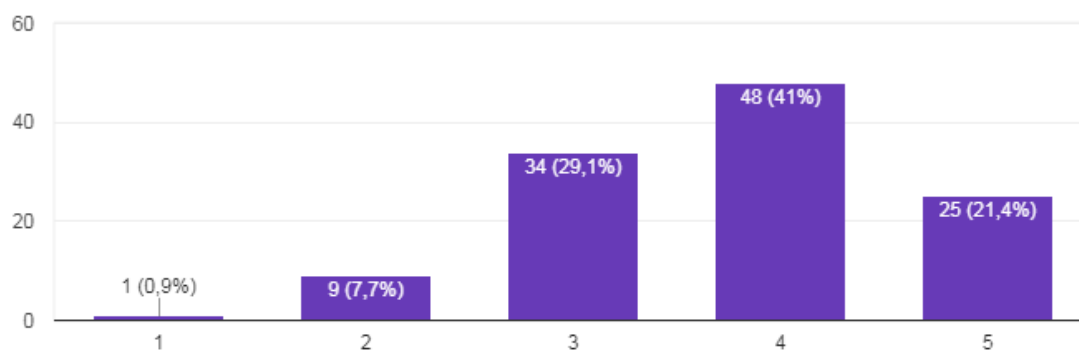
117 odgovora



Slika 11. Mišljenje ispitanika da placebo može izliječiti bolest.

### Placebo uzrokuje nuspojave.

117 odgovora

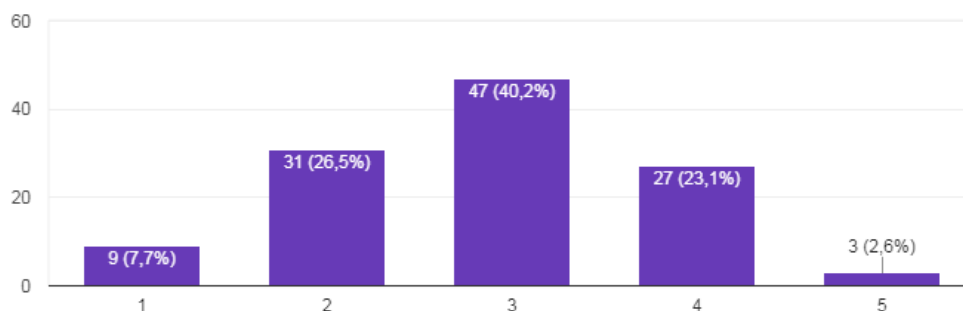


Slika 12. Mišljenje ispitanika da placebo uzrokuje nuspojave.

Većina ispitanih se niti slaže niti ne slaže s tvrdnjom da je učinak placeba teško predvidjeti, a distribucija ostalih odgovora je podjednako na strani vjerovanja u navedeno, kao i neslaganja s tvrdnjom (Slika 13).

### Učinak placeba teško je predvidjeti.

117 odgovora

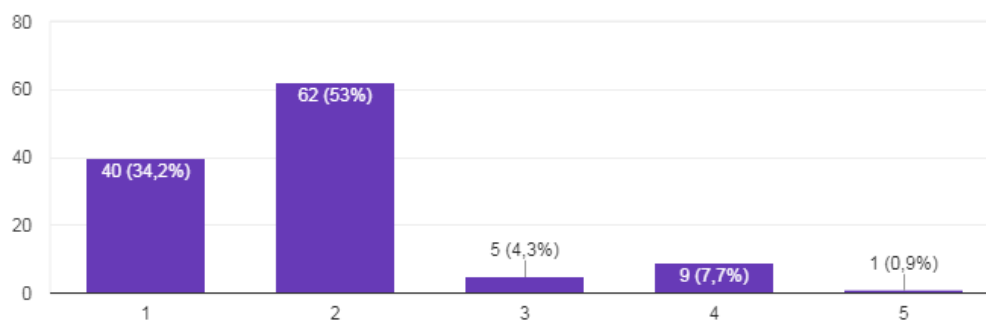


Slika 13. Mišljenje ispitanika o predvidivosti učinka placeba.

Većina ispitanika (87,2%) smatra da nije opravdano koristiti placebo kod kroničnih bolesti gdje nije definiran uzrok, ali da ga je opravdano koristiti kao nadopunu postojećoj terapiji i za poboljšanje zadovoljstva pacijenta terapijom (Slika 14, 15 i 16).

### Smatrate li da je opravdano koristiti placebo kod kroničnih bolesti gdje nije definiran jasan uzrok?

117 odgovora

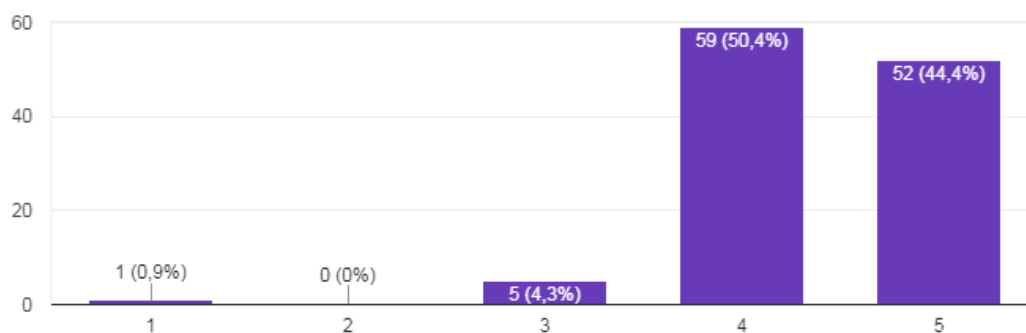


Slika 14. Mišljenje ispitanika o opravdanosti korištenja placeba kod kroničnih bolesti.



### Smatrate li da je opravdano koristiti placebo kao nadopuna terapiji?

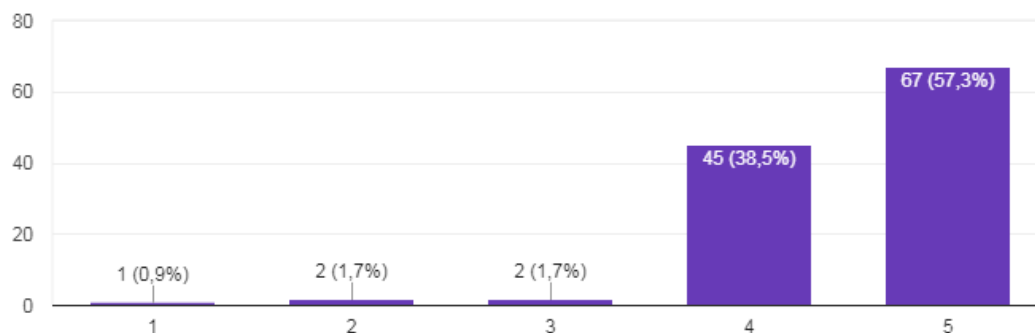
117 odgovora



Slika 15. Mišljenje ispitanika o opravdanosti korištenja placeba kao dodatka postojećoj terapiji.

### Smatrate li da je opravdano koristiti placebo kao poboljšanje zadovoljstva pacijenta terapijom?

117 odgovora

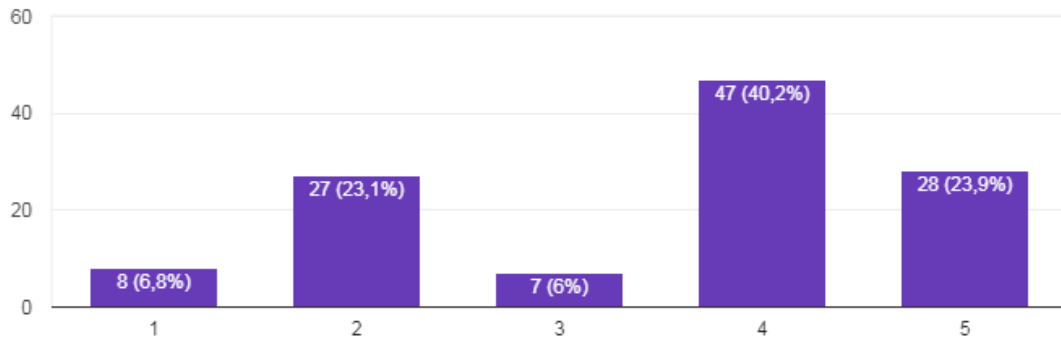


Slika 16. Mišljenje ispitanika o opravdanosti korištenja placeba za poboljšanje zadovoljstva terapijom.

Čak 64,2% ispitanih je uvjerenja da placebo propisuju liječnici na recept, dok ih 44,5% misli da se placebo kao bezreceptni lijek može nabaviti u ljekarni. Podjednak udio isto tako misli da se placebo može nabaviti bez recepta u ljekarni (Slika 17 i 18).

### Placebo propisuju liječnici na recept.

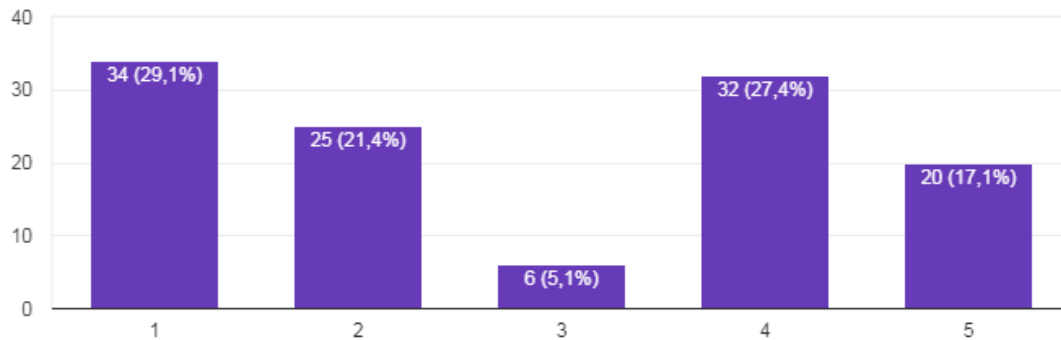
117 odgovora



Slika 17. Raspodjela odgovora o tvrdnji da placebo propisuju liječnici na recept.

### Placebo se može nabaviti u ljekarni bez recepta.

117 odgovora



Slika 18. Raspodjela odgovora na pitanje o mjestu nabavljanja placeba.

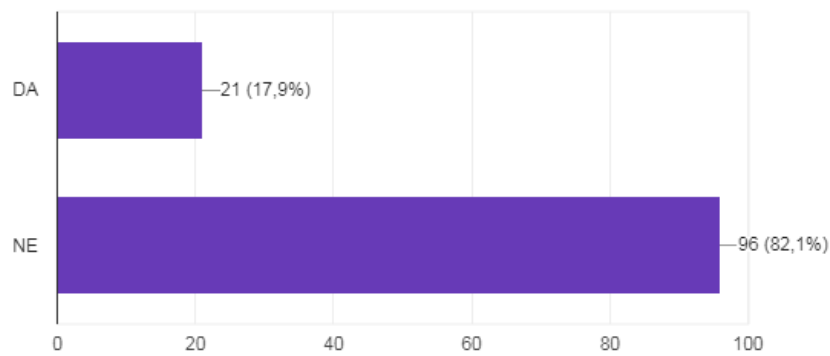
*Na sljedeća pitanja ispitanici su iskazali svoje slaganje ili neslaganje na određeno pitanje (ponuđeni odgovori DA/NE).*

Većina ispitanika (82,1%) smatra da je placebo stvaran i da postoji te da njegov učinak ovisi o vjerovanju u njegovo djelovanje, odnosno uvjerenju samog pacijenta da djeluje. Gotovo svi ispitanici smatraju da placebo može dovesti do pogoršanja postojećeg zdravstvenog stanja i

dodatnih nuspojava te da su mnogi lijekovi placebo, dok su na konkretan upit o udjelu placebo učinka u ukupnom terapijskom učinku nekih skupina lijekova kao što su antidepresivi i lijekovi za poboljšanje koncentracije, svi osim jednog ispitanika odgovorili potvrdno (Slika 19, 20, 21).

### Placebo je mit u koji ne vjerujem.

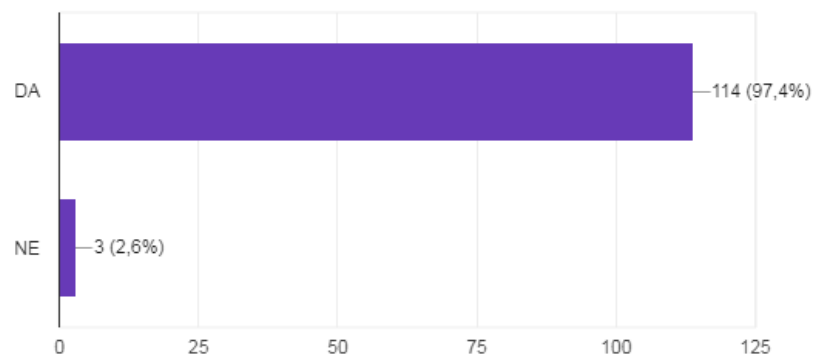
117 odgovora



Slika 19. 82,1% ispitanika ne vjeruje da je placebo mit.

### Placebo može dovesti do pogoršanja postojećeg zdravstvenog stanja i dodatnih nuspojava.

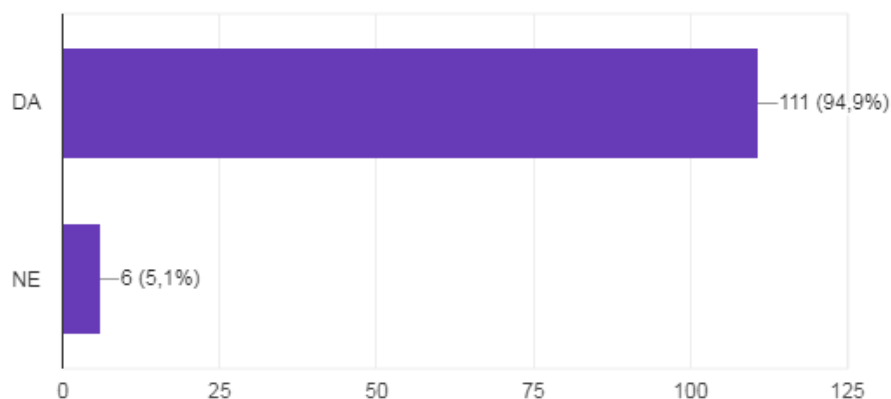
117 odgovora



Slika 20. 97.4% ispitanika smatra da placebo može dovesti do pogoršanja postojećeg zdravstvenog stanja.

## Mnogi lijekovi su placebo

117 odgovora

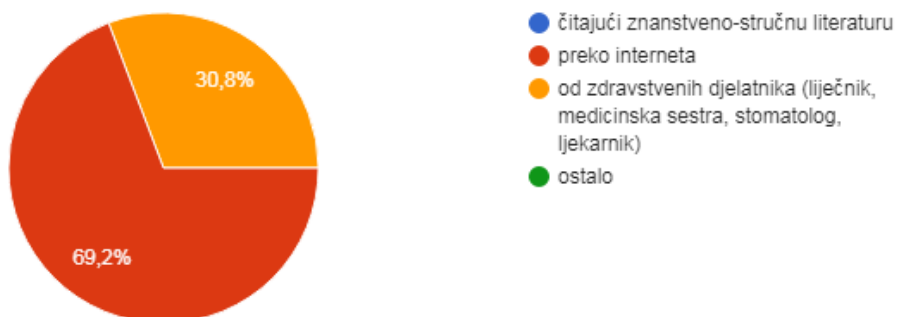


Slika 21. 94,9% ispitanika smatra da su mnogi lijekovi placebo.

Većina sudionika se u ovom ispitivanju o placebo informirala putem interneta, dok je trećina kao izvor informacija navela razgovor sa zdravstvenim djelatnicima (Slika 22). Također većina ne smatra da liječnici o svojstvima i učincima lijekova znaju više od farmaceuta (Slika 23), ali bi ipak prije poslušali savjet o lijeku od liječnika nego od ljekarnika (Slika 24).

## O placebo sam se informirao/la :

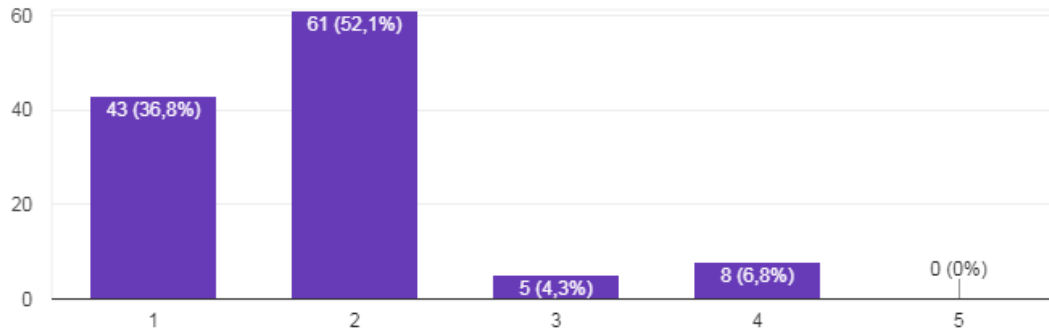
117 odgovora



Slika 22. Izvor informiranja o placebo.

O svojstvima i učincima lijekova liječnici znaju više od ljekarnika/farmaceuta.

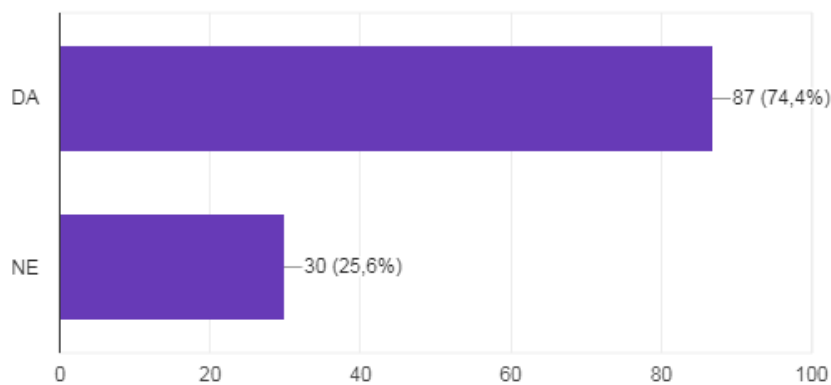
117 odgovora



Slika 23. Mišljenje ispitanika o znanju o lijekovima liječnika u odnosu na ljekarnike.

Liječnik je za mene autoritativnija osoba od ljekarnika i prije bih poslušao/la savjet liječnika nego ljekarnika.

117 odgovora



Slika 24. Stav ispitanika o autoritativnosti liječnika u odnosu na ljekarnika vezano uz savjetovanje o lijekovima.

Temeljem rezultata ovog istraživanja možemo zaključiti da se sam pojam „placeba“ različito tumači među zdravstvenim laicima, pri čemu dolaze do izražaja pogrešna uvjerenja o njegovoj dostupnosti i (ne)učinkovitosti, bude se određene sumnje u djelovanje lijekova, te prevladavaju

uvjerenja da ga je opravdano koristiti kao dopunu postojećoj terapiji te da o placebo više znaju liječnici od ljekarnika.

Odgovori na neka pitanja ipak pokazuju da postoji određeni oprez vezano za placebo, primjerice da se ne koristi u terapiji kroničnih bolesti, te da njegova primjena može dovesti do pogoršanja zdravstvenog stanja i nuspojava lijekova.

Budući da se većina sudionika ovog istraživanja o placebo informirala putem interneta, a tek manji broj njih od zdravstvenih djelatnika, očito je da nedostaje kvalitetne edukacije (točnih, znanstveno-utemeljenih informacija) za zdravstvene laike koji pod različitim utjecajima nedovoljno točnih ili pogrešno interpretiranih informacija potencijalno mogu ugroziti svoje zdravlje ili trenutno liječenje.

S obzirom da su ljekarnici najdostupniji zdravstveni djelatnici kojima se pacijenti obraćaju s povjerenjem očekujući odgovarajuću informaciju o lijeku i bolesti, oni su u posebnoj prilici pružiti pacijentu „ono nešto“ više od savjetovanja o terapiji. Kroz odnos temeljen na povjerenju ljekarnici bi mogli dodatno utjecati na terapijske ishode na način da svojim pristupom i odnosom kod pacijenta probude nadu i pozitivna očekivanja te vjerovanja da će doći do izlječenja. U tom smislu ljekarnici mogu stvoriti okruženje za psihosocijalnu i neurobiološku podlogu placebo učinka.

## 5. ZAKLJUČAK

Placebo učinak kompleksan je psihosocijalni fenomen sa složenom neurobiološkom podlogom koji se veže uz različite bolesti i terapijske modalitete.

Placebo učinak ovisi o brojnim čimbenicima, od psihosocijalnog konteksta u kojem se neka terapija primjenjuje, do karakteristika same osobe (pozitivno očekivanje, vjerovanje).

Neurobiološka istraživanja ukazala su na kompleksne promjene u neurotransmitorskim sustavima u različitim regijama mozga, pri čemu se posebice ističu endogeni opioidni i dopaminski sustav koji ulaze u interakciju i posredno mijenjaju druge središnje, ali i periferne sustave.

Najviše istraživanja placebo učinka provedena su vezano za bol, Parkinsonovu bolest, depresiju i druge psihičke bolesti, ali i bolesti vezane za disfunkciju imunskog sustava.

Uvođenje placeboa u kliničke studije značajno je utjecalo na kvalitetu kontroliranih ispitivanja lijekova na ljudima, pri čemu lijek treba dokazati veću učinkovitost i bolju podnošljivost od samog placeboa (inertne tvari bez farmakološkog djelovanja).

Istraživanje provedeno u okviru ovog diplomskog rada za cilj je imalo saznati mišljenja i stavove o placebou sudionika koji su ispunili anketni upitnik.

Temeljem rezultata ovog istraživanja možemo zaključiti da se sam pojam „placeba“ različito tumači među zdravstvenim laicima, pri čemu dolaze do izražaja pogrešna uvjerenja o njegovoj dostupnosti i (ne)učinkovitosti, postoje određene sumnje u djelovanje lijekova, te prevladavaju uvjerenja da je placebo opravdano koristiti kao dopunu postojećoj terapiji te da o placebou više znaju liječnici od ljekarnika.

Kvalitetnom i prilagođenom edukacijom usmjerenom prema zdravstvenim laicima moguće je „razbiti“ mitove te pružiti točne informacije o placebou kako bi nestala pogrešna uvjerenja i stavovi, a iskoristili se pozitivni učinci placeboa na zdravlje i terapijske ishode.

Kroz odnos temeljen na povjerenju ljekarnici bi mogli dodatno utjecati na terapiju svojih pacijenata na način da pozitivnim pristupom kod pacijenta probude nadu i pozitivna očekivanja te vjerovanja da će doći do ostvarenja željenih terapijskih ciljeva.

## 6. LITERATURA

Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia : Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning Activated Specific Subsystems, *J Neurosci* ,1999, 19(1), 484–494.

Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship, *Physiol Rev*, 2013, 93,1207-1246.

Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain, *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36, 339-354.

Bensing J, Verheul W. The silent healer: The role of communication in placebo effect, *Patient Educ Couns.*, 2010, 80(3), 293-9.

Benson H, Friedman R. Harnessing The power of the placebo effect an renaming it «rememberd wellness», *Annu Rev Med*, 1996, 47, 193-9.

Blasini M, Corsi N, Klinger R, Colloca L. Nocebo and pain: an overview of the psychoneurobiological mechanisms, *Pain Rep*, 2017, 2(2), e585.

Cremonini F, Ziogas DC, Chang HY, Kokkotou E, Kelley JM, Conboy L, Kaptchuk TJ, Lembo AJ. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment Pharmacol Ther*. 2010, 32(1), 29-42.

Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: Is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci.*, 2005, 6(7), 545-52.

Elsenbruch S, Enck P. Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2015, 12(8),472-85.

Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 2008, 59(2), 195-206.

Finniss G, Kaptchuk T, Miller F, Fabrizio Benedetti. Biological,clinical, and ethical advances of placebo effect, *Lancet.*, 2010, 375, 686-95.

Francetić I, Vitezić D. (ured.). Osnove kliničke farmakologije, Medicinska naklada, Zagreb 2007., 67.-70.

Harrington A. The placebo effect: an interdisciplinary explanation. Cambridge: Harvard University Press; 1999., str: 1-11.



Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo Phenomena in Medicine, Their Relevance in Everyday Clinical Practice, *Dtsch Arztebl Int.* 2012, 109(26), 459–465.

Ivanec D. Placebo učinak i osjet boli – novija istraživanja, *Suvremena psihologija*, 2015, 18, 109-135.

Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, de la Fuente-Fernández R, Phillips AG, Stoessl AJ. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry.*, 2010, 67(8), 857-65.

Nocebo. [www.wikipedia.org/wiki/Nocebo#Etymology\\_and\\_usage](http://www.wikipedia.org/wiki/Nocebo#Etymology_and_usage), pristupljeno 6.7.2018

Peciña M, Bohnert AS, Sikora M, Avery ET, Langenecker SA, Mickey BJ, Zubieta JK. Association Between Placebo-Activated Neural Systems and Antidepressant Responses: Neurochemistry of Placebo Effects in Major Depression *JAMA Psychiatry*, 2015, 30,1-8.

Placebo. [www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/lijekovi/cimbenici-odgovora-na-lijek/placebo](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/lijekovi/cimbenici-odgovora-na-lijek/placebo), pristupljeno 6.7.2018.

Speciali JG, Peres M, Bigal ME. Migraine treatment and placebo effect. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(3), 413-9.

Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry*, 2015, 2(3), 246-57.

## 7. SAŽETAK

Placebo učinak kompleksan je psihosocijalni fenomen sa složenom neurobiološkom podlogom koji se veže uz različite bolesti i terapijske modalitete. Placebo učinak ovisi o brojnim čimbenicima, od psihosocijalnog konteksta u kojem se neka terapija primjenjuje, do karakteristika same osobe (pozitivno očekivanje, vjerovanje). Neurobiološka istraživanja ukazala su na kompleksne promjene u neurotransmitorskim sustavima u različitim regijama mozga, pri čemu se posebice ističu endogeni opioidni i dopaminski sustav koji ulaze u interakciju i posredno mijenjaju druge središnje, ali i periferne sustave. Cilj ovog rada bio je na temelju dostupnih literaturnih izvora opisati trenutna saznanja o placebo učinku. Dodatno je kreiran upitnik čija je svrha bila ispitati znanja, stavove i mišljenja o određenim tvrdnjama vezanim za placebo. Temeljem dobivenih odgovora od 117 sudionika možemo zaključiti da se sam pojam „placeba“ različito tumači među zdravstvenim laicima, pri čemu dolaze do izražaja pogrešna uvjerenja o njegovoj dostupnosti i (ne)učinkovitosti, postoje određene sumnje u djelovanje lijekova, te prevladavaju uvjerenja da je placebo opravdano koristiti kao dopunu postojećoj terapiji te da o placebo više znaju liječnici od ljekarnika. Kvalitetnom i prilagođenom edukacijom usmjerenom prema zdravstvenim laicima moguće je „razbiti“ mitove te pružiti točne informacije o placebo kako bi nestala pogrešna uvjerenja i stavovi, a iskoristili se pozitivni učinci placeba na zdravlje i terapijske ishode.

## SUMMARY

Placebo effect is a complex psychosocial phenomenon with complex neurobiological support that binds to various diseases and therapeutic modalities. Placebo effect depends on a number of factors, from the psychosocial context in which the therapy is applied, to the character of the person (positive expectation, belief). Neurobiological research has shown complex changes in neurotransmitter systems in different regions of the brain, with particular emphasis on endogenous opioid and dopamine systems that interact and indirectly alter other central but also peripheral systems. The aim of this diploma thesis was to describe current knowledge of placebo effect on the basis of available literature sources. In addition, a questionnaire was developed to examine the knowledge, attitudes and opinions about certain placebo-related claims. Based on the responses from 117 participants we can conclude that the very term "placebo" is interpreted differently among health doctors, with misconceptions of its availability and (no)effectiveness, there are certain suspicions in drug action, and the belief that placebo is justifiably used as a supplement to the existing therapy and that doctors know more about the place of medicine than pharmacists. Quality and tailor-made education geared towards health laypeople can "break up" myths and provide accurate place information to eradicate misguided beliefs and attitudes and take advantage of the positive effects of placebo on health and therapeutic outcomes.

## 8. UPITNIK

(Prilog 1. Diplomskom radu)

Dragi ispitanici,

molim Vas da izdvojite Vaših 5 minuta i ispunite Upitnik u nastavku u cilju provođenja mog istraživanja prilikom izrade Diplomskog rada na temu 'Placebo učinak – mit ili stvarnost?'.  
Upitnik se provodi anonimno.

Sigurna sam da će vam tema biti zanimljiva - jedna je od onih koja će vas nakon ispunjavanja natjerati na daljnje istraživanje tog efekta.

Unaprijed zahvaljujem što ćete mi na taj način pomoći približiti se ostvarivanju studentskog sna - dobivanja diplome.

Kristina.

Upitnik na temu 'Placebo učinak – mit ili stvarnost?' kao dio Diplomskog rada na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

### 1. Spol

M      Ž

### 2. Dob

- a) 15- 20
- b) 20-30
- c) 30-40
- d) 40+

3. Stručna sprema

- a) osnovno obrazovanje
- b) srednja stručna sprema
- c) viša stručna sprema
- d) visoka stručna sprema
- e) student

4. Kako biste definirali pojam placebo ?

- a) pripravak koji sadrži djelatnu tvar i može djelovati kao pravi lijek
- b) pripravak koji ne sadrži djelatnu tvar, ali može djelovati kao pravi lijek
- c) pripravak koji ne sadrži djelatnu tvar, i ne djeluje kao pravi lijek
- d) ne razumijem što je PLACEBO

5. S čime biste povezali pojam placebo ?

- a) čudotvorni lijek
- b) stanje organizma
- c) izmišljeni termin
- d) ne mogu povezati ni s čim

- *Slijede pitanja s raspodjelom odgovora od 1 do 5, pri čemu 1 predstavlja najmanje slaganje s tvrdnjom (neslaganje), a 5 najviše slaganje s tvrdnjom.*

6. Placebo je učinkovit kao pravi lijek.

- 1 ---- nipošto se ne slažem
- 5 ---- u potpunosti se slažem

7. Ako se koristi dugo vremena, placebo može izliječiti bolest.

1 ---- nipošto se ne slažem

5 ---- u potpunosti se slažem

8. Placebo uzrokuje nuspojave.

1 ---- nipošto se ne slažem

5 ---- u potpunosti se slažem

9. Učinak placeba teško je predvidjeti.

1 ---- nipošto se ne slažem

5 ---- u potpunosti se slažem

10. Smatrate li da je opravdano koristiti placebo kod kroničnih bolesti gdje nije definiran jasan uzrok ?

1 ---- nipošto se ne slažem

5 ---- u potpunosti se slažem

11. Smatrate li da je opravdano koristiti placebo kao nadopuna terapiji ?

1 ---- nipošto se ne slažem

5 ---- u potpunosti se slažem

12. Smatrate li da je opravdano koristiti placebo kao poboljšanje zadovoljstva pacijenta terapijom ?

1 ---- nipošto se ne slažem

5 ---- u potpunosti se slažem

13. Placebo propisuju liječnici na recept.

1 ---- nipošto se ne slažem

5 ---- u potpunosti se slažem

14. Placebo se može nabaviti u ljekarni bez recepta.

1 ---- nipošto se ne slažem

5 ---- u potpunosti se slažem

*Na sljedeća pitanja ispitanici su iskazali svoje slaganje ili neslaganje na određeno pitanje (ponuđeni odgovori DA/NE).*

15. Placebo je mit u koji ne vjerujem.

DA NE

16. Placebo može dovesti do pogoršanja postojećeg zdravstvenog stanja i dodatnih nuspojava.

DA NE

17. Mnogi lijekovi su placebo.

DA NE

18. O placebo sam se informirao/la :

a) čitajući znanstveno-stručnu literaturu

b) preko interneta

c) od zdravstvenih djelatnika (liječnik, medicinska sestra, stomatolog, ljekarnik)

d) ostalo

19. O svojstvima i učincima lijekova liječnici znaju više od ljekarnika/farmaceuta.

1 ---- nipošto se ne slažem

5 ---- u potpunosti se slažem

20. Liječnik je za mene autoritativnija osoba od ljekarnika i prije bih poslušao/la savjet liječnika nego ljekarnika.

DA NE



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### PLACEBO UČINAK – MIT ILI STVARNOST?

**Kristina Matanić**

#### SAŽETAK

Placebo učinak kompleksan je psihosocijalni fenomen sa složenom neurobiološkom podlogom koji se veže uz različite bolesti i terapijske modalitete. Placebo učinak ovisi o brojnim čimbenicima, od psihosocijalnog konteksta u kojem se neka terapija primjenjuje, do karakteristika same osobe (pozitivno očekivanje, vjerovanje). Neurobiološka istraživanja ukazala su na kompleksne promjene u neurotransitorskim sustavima u različitim regijama mozga, pri čemu se posebice ističu endogeni opioidni i dopaminski sustav koji ulaze u interakciju i posredno mijenjaju druge središnje, ali i periferne sustave. Cilj ovog rada bio je na temelju dostupnih literaturnih izvora opisati trenutna saznanja o placebo učinku. Dodatno je kreiran upitnik čija je svrha bila ispitati znanja, stavove i mišljenja o određenim tvrdnjama vezanim za placebo. Temeljem dobivenih odgovora od 117 sudionika možemo zaključiti da se sam pojam „placeba“ različito tumači među zdravstvenim laicima, pri čemu dolaze do izražaja pogrešna uvjerenja o njegovoj dostupnosti i (ne)učinkovitosti, postoje određene sumnje u djelovanje lijekova, te prevladavaju uvjerenja da je placebo opravdano koristiti kao dopunu postojećoj terapiji te da o placebo više znaju liječnici od ljekarnika. Kvalitetnom i prilagođenom edukacijom usmjerenom prema zdravstvenim laicima moguće je „razbiti“ mitove te pružiti točne informacije o placebo kako bi nestala pogrešna uvjerenja i stavovi, a iskoristili se pozitivni učinci placeba na zdravlje i terapijske ishode.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 36 stranica, 24 grafičkih prikaza, 1 tablica i 21 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Placebo, placebo učinak, nocebo, neurobiološka osnova, klinička istraživanja

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Višnja Drinovac Vlah**, *viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### PLACEBO EFFECT – MYTH OR REALITY?

**Kristina Matanić**

#### SUMMARY

Placebo effect is a complex psychosocial phenomenon with complex neurobiological background that is common to various diseases and therapeutic modalities. Placebo effect depends on a number of factors, from the psychosocial context in which the therapy is applied, to the character of the person (positive expectation, belief). Neurobiological research has shown complex changes in neurotransmitter systems in different brain regions, with particular emphasis on endogenous opioid and dopamine systems that interact and indirectly alter other central but also peripheral systems. The aim of this paper was to describe current knowledge of placebo effect on the basis of available literature data. An additional questionnaire was developed to examine the knowledge, attitudes and opinions about certain placebo-related claims. Based on the responses from 117 participants we can conclude that the very term "placebo" is interpreted differently among participants, with misconceptions of its availability and effectiveness, there are certain suspicions about influence of placebo on drug actions, and the belief that placebo is justifiably used as a supplement to the existing therapy; and finally that the doctors know more about it than the pharmacist. Providing accurate information through biomedical education can demystify placebo effect and help health care providers to use placebos possible positive effects in everyday practice.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 36 pages, 24 figures, 1 tables and 21 references. Original is in Croatian language.

Keywords: placebo, placebo effect, neurobiological basis, clinical research

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Višnja Drinovac Vlah, Ph.D.** *Research Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2018.