

# Primjena placeba u kliničkim ispitivanjima

---

**Sudarević, Antonija**

**Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički**

**2024**

*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:163:864129>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-04**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Antonija Sudarević  
PRIMJENA PLACEBA U KLINIČKIM ISPITIVANJIMA  
Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Viktorija Erdeljić Turk, dr. med

Specijalistički rad obranjen je dana pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr.sc. Lidija Bach-Rojecky
2. doc. dr.sc. Viktorija Erdeljić Turk
3. izv. prof. dr.sc. Srećko Marušić

Rad ima 54 lista.

## **PREDGOVOR**

Ovaj specijalistički rad izrađen je na poslijediplomskom specijalističkom studiju Razvoj lijekova Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Viktorije Erdeljić Turk, dr. med.

## **SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja**

Ovaj narativni pregled istražuje varijabilnost i mehanizme placebo učinka u kliničkim ispitivanjima, s naglaskom na bol, depresiju, epilepsiju, bolesti crijeva i onkološke bolesti. Cilj je razumjeti kliničke odluke iz placebom kontroliranih ispitivanja te etičke principe koji osiguravaju dobrobit pacijenata i integritet znanstvenog istraživanja.

### **Materijali i metode**

Ovaj specijalistički rad predstavlja narativni pregled literature, obuhvaćajući znanstvene i stručne publikacije, kao i materijale relevantnih stručnih institucija poput Europske agencije za lijekove i Američke agencije za hranu i lijekove. Za pretraživanje literature korištene su elektronske bibliografske baze podataka PubMed, MEDLINE, Google Scholar i ScienceDirect. Sva relevantna literatura objavljena do 1. ožujka 2024. godine detaljno je istražena sukladno definiranim ciljevima rada.

### **Rezultati**

Placebo učinak u kliničkim ispitivanjima uključuje kompleksne neurobiološke i psihološke mehanizme. Placebo analgezija pokazuje interakciju psihičkih čimbenika, očekivanja bolesnika i fizioloških procesa. Pozitivan placebo odgovor u ispitivanjima epilepsije otežava potvrdu učinkovitosti terapije, a uzroci su nejasni. U onkologiji, etičnost placebo kontrola ovisi o stadiju raka i dostupnosti terapija. Terapijska područja poput upalnih bolesti crijeva, sindroma iritabilnog crijeva, depresije i epilepsije suočavaju se s izazovima kao što su subjektivnost simptoma, varijabilnost bolesti i etičke dileme, naglašavajući potrebu za poboljšanim dizajnom ispitivanja.

### **Zaključak**

Razumijevanje uloge placeba ključno je za valjanost rezultata i procjenu stvarnog učinka terapija. Etički izazovi zahtijevaju ravnotežu između novih spoznaja i individualne skrbi.

Transparentan i etički vođen proces placebo kontroliranih ispitivanja osigurava optimalnu skrb bolesnika, uz prilagodbu pristupa ovisno o bolesti. Sveobuhvatno razumijevanje placebo učinaka unaprjeđuje kvalitetu ispitivanja i zdravstvenih intervencija, poboljšavajući skrb za bolesnike.

## **SUMMARY**

### **Objectives**

This narrative review explores the variability and mechanisms of the placebo effect in clinical trials, with a focus on pain, depression, epilepsy, bowel disease and oncology. The goal is to understand clinical decisions from placebo-controlled trials and ethical principles that ensure the well-being of patients and the integrity of scientific research.

### **Materials and methods**

This specialist paper presents a narrative literature review, including scientific and professional publications, as well as materials from relevant professional institutions such as the European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration. The electronic bibliographic databases PubMed, MEDLINE, Google Scholar and ScienceDirect were used for the literature search. All relevant literature published until March 1, 2024 was investigated in detail in accordance with the defined objectives of the work.

### **Results**

The placebo effect in clinical trials involves complex neurobiological and psychological mechanisms. Placebo analgesia shows the interaction of psychological factors, patient expectations and physiological processes. A positive placebo response in epilepsy trials makes it difficult to confirm the effectiveness of therapy, and the causes are unclear. In oncology, the ethics of placebo controls depends on the stage of the cancer and the availability of therapies. Therapeutic areas such as inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, depression and epilepsy face challenges such as symptom subjectivity, disease variability and ethical dilemmas, highlighting the need for improved trial design.

### **Conclusion**

Understanding the role of placebo is essential for validating results and assessing the real effect of therapies. Ethical challenges require a balance between new knowledge and

individual care. A transparent and ethically guided process of placebo-controlled trials ensures optimal patient care, with adaptation of the approach depending on the disease. A comprehensive understanding of placebo effects improves the quality of trials and healthcare interventions, improving patient care.



## Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1 Povijest placebo .....	1
1.2 Dizajn kliničkih ispitivanja.....	2
1.2.1 Paralelni dizajn .....	2
1.2.2 Ukriženi dizajn.....	3
1.2.3 Faktorijski dizajn .....	4
1.2.4 Inovativni dizajn .....	5
1.3 Zasljepljivanje.....	8
1.4 Randomizacija .....	9
1.5 Randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja .....	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	11
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED TEME .....	12
3.1 Pretraživanje baza podataka.....	12
3.2 Sustavni pregled teme.....	12
3.3 Placebo učinak .....	13
3.3.1 Mehanizmi djelovanja.....	13
3.3.2 Pogrešno shvaćanje placebo učinaka .....	13
3.3.3 Utjecaj liječenja na placebo učinak.....	14
3.3.4 Utjecaj ispitanika na placebo učinak.....	14
3.3.5 Utjecaj ispitivača na placebo učinak.....	14
3.3.6 Utjecaj karakteristika bolesti na placebo učinak.....	15

3.3.7 Utjecaj dizajna ispitivanja na placebo učinak .....	15
3.4 Problemi placeba u moderno doba.....	16
3.5 Placebo i personalizirana medicina.....	16
3.6 Etičnost primjene placeba .....	17
3.6.1 Etičnost primjene zamaskiranog placeba.....	17
3.6.2 Etičnost primjene nezamaskiranog placeba .....	18
3.6.3 Etičnost primjene placeba u placebom kontroliranim randomiziranim kliničkim ispitivanjima.....	19
3.6.4 Etičke smjernice regulatornih tijela .....	20
3.7 Placebo u ispitivanjima boli.....	22
3.8 Placebo u ispitivanjima epilepsije.....	25
3.9 Placebo i depresija .....	27
3.10 Gastrointestinalni poremećaji i placebo.....	31
3.10.1 Upalna bolest crijeva.....	31
3.10.2 Sindrom iritabilnog crijeva .....	32
3.11 Placebo u onkološkim ispitivanjima .....	34
4. RASPRAVA .....	37
5. ZAKLJUČAK.....	40
6. LITERATURA .....	41
7. ŽIVOTOPIS.....	54

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Povijest kliničkih ispitivanja ima dugu evoluciju, a prvo randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je testiralo streptomycin kao lijek za tuberkulozu provedeno je 1948. godine. Tim ispitivanjem dokazalo se da je streptomycin učinkovit u liječenju tuberkuloze, a dizajn ove studije postao je model za buduća klinička ispitivanja (1).

Kliničko ispitivanje danas termin je koji se koristi za opisivanje medicinskog istraživanja, koje uključuje ljude, a u doba moderne medicine, primarna mu je uloga procjena učinkovitosti, sigurnosti te omjera rizika i koristi lijeka, medicinskog ili kirurškog postupka ili uređaja koji služi u dijagnostici ili liječenju (2). Placebo, odnosno tvar koja ne sadržava aktivne sastojke i nema terapijski učinak, danas je jedan od ključnih elemenata kliničkih ispitivanja te se često koristi u randomiziranim kliničkim ispitivanjima kao kontrolna grupa u usporedbi s drugom terapijom koja se ispituje (3). Placebo učinak je reakcija koja nastaje kao posljedica primjene placeba (4), dok je nocebo učinak reakcija koja se odnosi na neželjene simptome koji nastaju nakon primjene placeba (5).

## 1.1 Povijest placeba

Smatra se da je riječ "placebo" nastala u religijskom kontekstu, u ranom latinskom prijevodu hebrejske Biblije u 4. stoljeću (6). Riječ placebo prvi put se pojavila u medicinskoj literaturi početkom 19. stoljeća, a godine 1863. američki liječnik Austin Flint napravio je prvu kliničku studiju u kojoj je uspoređivao tadašnju standardnu terapiju za liječenje reume s placebo (7).

Gold i suradnici su 1950. godine proveli dvostruko slijepo placebo kontrolirano istraživanje učinaka vazodilatatora kelina u bolesnika s anginom pectoris, koje je označilo uvođenje placebo-kontroliranih dvostruko slijepih ispitivanja, koja i danas predstavljaju standard u modernoj medicini (8). Placebo učinak počeo je dobivati ozbiljnu medicinsku pažnju pojavom randomiziranih kliničkih ispitivanja, a 1955. godine Beecher je objavio značajan članak u kojem je analizirao različite kliničke studije i terapije, kako bi istražio opću pojavu placebo učinka u medicini. Pozitivan odgovor na placebo opisan je kod gotovo 35,2 % bolesnika (9).

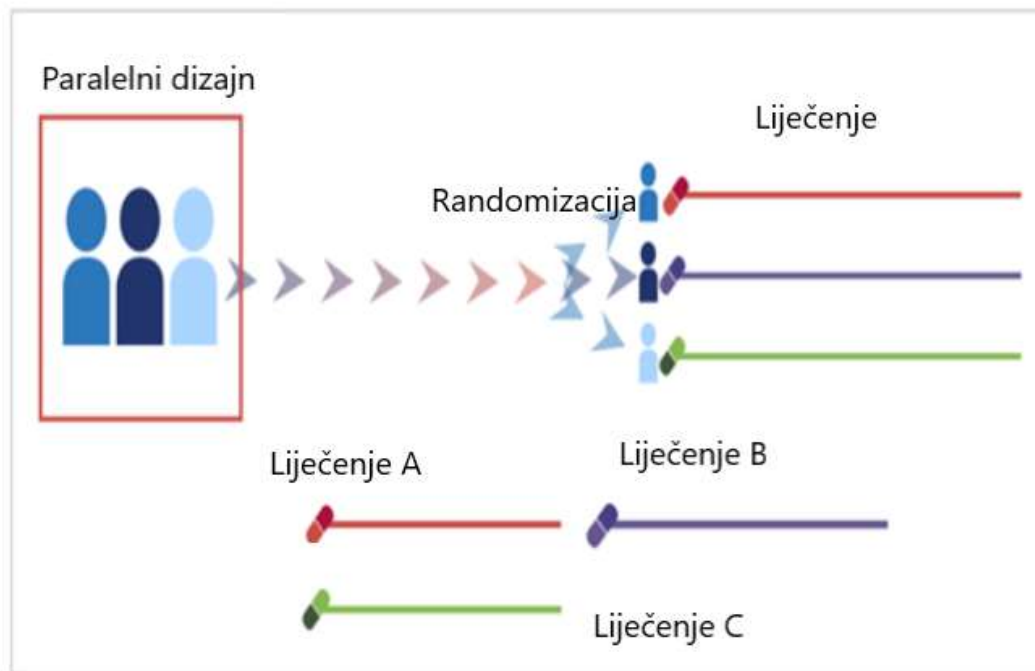
U 20. stoljeću znanstvenici su pokušali proširiti Beecherov rad te su provedene brojne analize s ciljem kvantificiranja placebo učinka kod različitih medicinskih stanja. Znanstvenici su kroz različita ispitivanja prepoznali da je placebo učinak kompleksan psiho-biološki fenomen koji nastaje pod utjecajem različitih čimbenika (10). Međutim primjena placeba u kliničkim ispitivanjima izazvala je brojne etičke dileme, pogotovo kad su pacijenti umjesto potencijalno djelotvornog liječenja mogli primiti placebo. Tijekom vremena uspostavljene su etičke smjernice i zakoni kako bi se osigurala dobrobit ispitanika te minimizirala moguća šteta (10).

## 1.2 Dizajn kliničkih ispitivanja

Dizajn kliničkog ispitivanja vrlo je važan aspekt kliničkih ispitivanja (11). Akronim PICO (od engl. *patient/population, intervention, control and outcomes*) često se koristi kako bi se lakše strukturirala istraživačka pitanja i dizajnirala klinička ispitivanja, a odnosi se na skupinu bolesnika ili populaciju koja je predmet istraživanja, liječenje ili intervenciju koja se primjenjuje, usporedbu, odnosno liječenje koje se uspoređuje s novim lijekom te ishode samog ispitivanja (12). Ovisno o kontekstu i svrsi samog ispitivanja danas se koriste različiti dizajni kliničkih ispitivanja, a granice među njima nisu uvijek čvrste pa neka ispitivanja mogu imati i karakteristike više od jednog dizajna (13).

### 1.2.1 Paralelni dizajn

Paralelni dizajn je najčešće korišten dizajn kliničkih ispitivanja u kojem su ispitanici slučajnim odabirom raspoređeni u dvije ili više skupina, pri čemu svaka skupina dobiva različito liječenje (slika 1). Liječenje uključuje ispitivani lijek u jednoj ili više doza te jedno ili više kontrolnih liječenja, kao što je placebo i/ili aktivni komparator. Prednost ovakvog dizajna je manja složenost u usporedbi s većinom drugih dizajna (14), dok je nedostatak činjenica da regrutiranje i praćenje različitih skupina ispitanika istovremeno može biti logistički zahtjevno i skupo (15).

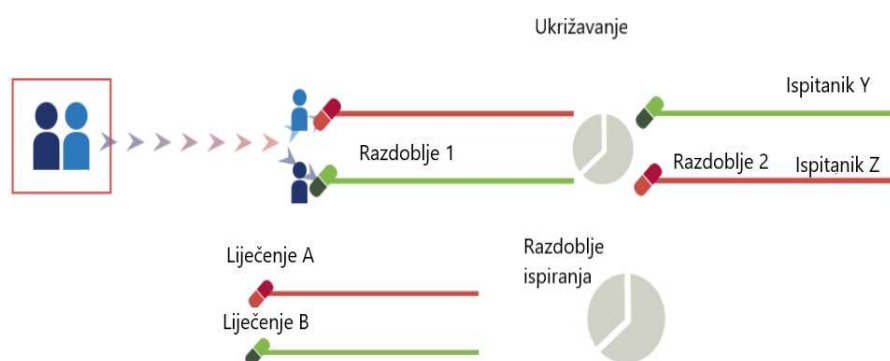


Slika 1. Shematski prikaz paralelnog dizajna. (<https://toolbox.eupati.eu/resources/clinical-trial-designs/>)

### 1.2.2 Ukriženi dizajn

Ukriženi dizajn (engl. *crossover design*) je onaj u kojem su ispitanici nasumično podijeljeni u slijed od dva ili više liječenja te djeluju kao vlastita kontrola, a najčešće se koristi kod ispitivanja bioekvivalencije dviju formulacija istog lijeka (14). U najjednostavnijem 2x2 ukriženom dizajnu, svaki ispitanik prima obje terapije, a između razdoblja liječenja, postoji tzv. razdoblje ispiranja (slika 2), odnosno vremenski interval u kojem se ispitanici ne izlažu nikakvoj terapiji, a služi kako bi se eliminirali učinci prethodno primijenjene terapije. Prednosti ovog dizajna su da svaki sudionik služi kao vlastita kontrola, što minimizira varijabilnost između pojedinaca. Osim toga, ovaj dizajn zahtijeva manji broj sudionika u usporedbi s paralelnim dizajnom, što može smanjiti troškove (15). Najveći problem ovakvog dizajna predstavlja prenošenje učinka (engl. *carryover effect*) iz jednog razdoblja liječenja u sljedeće zbog čega je važno da je ispitivana bolest stabilna i kronična, da se relevantni učinci lijeka potpuno razviju unutar razdoblja liječenja te da su razdoblja ispiranja dovoljno duga za potpuni reverzibilitet učinka lijeka (14).

Ukriženi dizajn

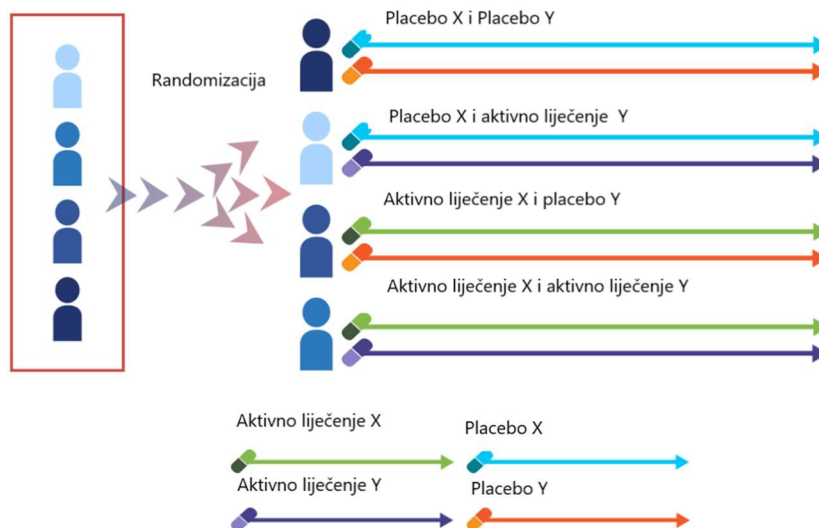


Slika 2. Shematski prikaz ukriženog dizajna. (<https://toolbox.eupati.eu/resources/clinical-trial-designs/>)

### 1.2.3 Faktorijalni dizajn

Faktorijalni dizajn (engl. *factorial design*) podrazumijeva istovremeno ispitivanje učinka dvaju ili više liječenja putem različitih kombinacija (Slika 3). Na primjer, 2x2 faktorijalni dizajn podrazumijeva četiri kombinacije dvaju liječenja, gdje ispitanici mogu primiti A monoterapiju, B monoterapiju, istovremeno A i B ili niti A niti B. Ovaj dizajn se često koristi za procjenu interakcija između liječenja A i B te za istraživanje zajedničkih učinaka oba liječenja, posebno kada se planira njihova zajednička primjena. Također je koristan za proučavanje odnosa doze lijeka i učinka kod istovremene primjene druga dva liječenja, označenih kao C i D. Odabir m različitih doza za liječenje C i n doza za liječenje D čini potpuni faktorijalni dizajn, s m puta n ispitnih skupina, gdje svaka skupina prima jedinstvenu kombinaciju doza liječenja C i D (14). Neki od nedostataka faktorijalnog dizajna uključuju povećanu složenost analize rezultata te visoke troškove s obzirom na veći uzorak u usporedbi s jednostavnijim dizajnima (16).

### Faktorijalni dizajn



Slika 3. Shematski prikaz faktorijalnog 2x2 dizajna kliničkih ispitivanja.

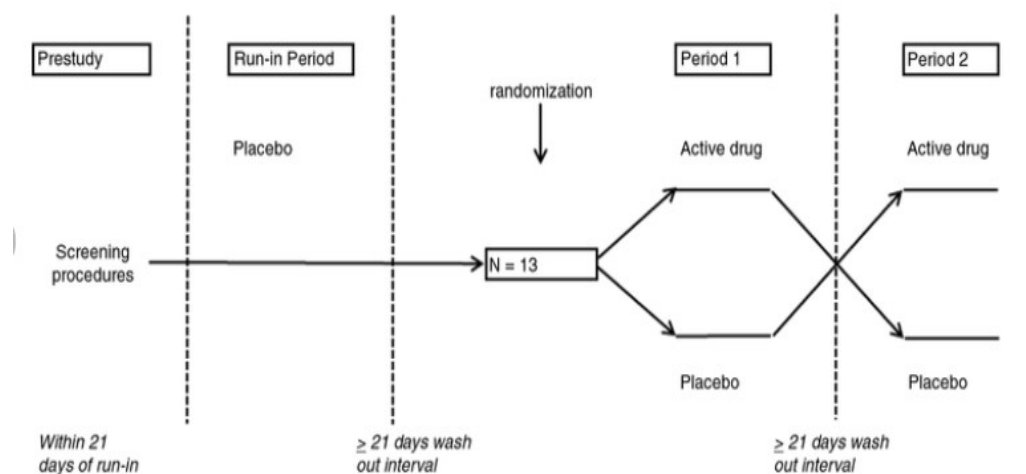
( <https://basicmedicalkey.com/trial-design-overview-of-study-designs-phase-i-ii-iii-iv-factorial-design/#Fig2>)

#### 1.2.4 Inovativni dizajn

Posljednjih godina sve se veći fokus stavlja na korištenje inovativnih dizajna kliničkih ispitivanja ciljem povećanja učinkovitosti i efikasnosti kliničkih ispitivanja (17).

Obogaćeni dizajn (engl. *enrichment design*) kliničkih ispitivanja odnosi se na strategiju dizajniranja ispitivanja koja uključuje proaktivno korištenje određenih karakteristika ispitanika kako bi se odabrao skup ispitanika kod kojih je veća vjerojatnost uočavanja učinka lijeka. Cilj ove vrste dizajna je povećati učinkovitost razvoja lijekova te podržati personaliziranu medicinu. Nedostaci obogaćenog dizajna mogu uključivati izazove u određivanju optimalnog trajanja obogaćivanja, tj. koliko dugo treba dopustiti obogaćivanje prije nego što se prijeđe na sljedeću fazu ili intervenciju, točno identificiranje odgovora tijekom faze obogaćivanja te relevantnost rezultata samo za specifičnu podskupinu bolesnika koja je sudjelovala u obogaćenoj fazi istraživanja, a ne nužno za sve bolesnike s

istim uvjetom ili bolešću (18). Primjer dizajna obogaćivanja je i tzv. dizajn jednostruko slijepih uvodnih razdoblja s primjenom placeba (od engl. *Placebo Run-In*, PRI), u kojemu se placebo primjenjuje na svim ispitanicima, nakon čega se provodi randomizacija te se aktivna terapija dodaje placebo u svakoj skupini (slika 4). Razdoblje prije randomizacije koristi se kako bi se isključili bolesnici s pretjeranim placebo odgovorom, osiguravajući bolju evaluaciju stvarnih učinaka lijeka (17).



Slika 4. Shematski prikaz dizajna jednostruko slijepih uvodnih razdoblja s primjenom placeba (Zuiker RGJA, Ruddy MK, Morelli N, Mogg R, Rivas VM, van Dyck K, et al. Kinetics of TH2 biomarkers in sputum of asthmatics following inhaled allergen. *European Clinical Respiratory Journal*. 2015;2.)

Adaptivni dizajn (engl. *adaptive design*) definira se kao dizajn koji omogućuje modificiranje ispitivanja i/ili statističkih postupaka ispitivanja nakon njegova pokretanja bez narušavanja njegove valjanosti i integriteta s ciljem da učini klinička ispitivanja fleksibilnijima, učinkovitijima i bržima (17). Nedostaci adaptivnog dizajna mogu biti povećana kompleksnost u planiranju, provedbi i analizi studije zbog potrebe za prilagodbama tijekom ispitivanja te rizik od pristranosti rezultata zbog mogućnosti promjena koje se temelje na analizi privremenih podataka (15).

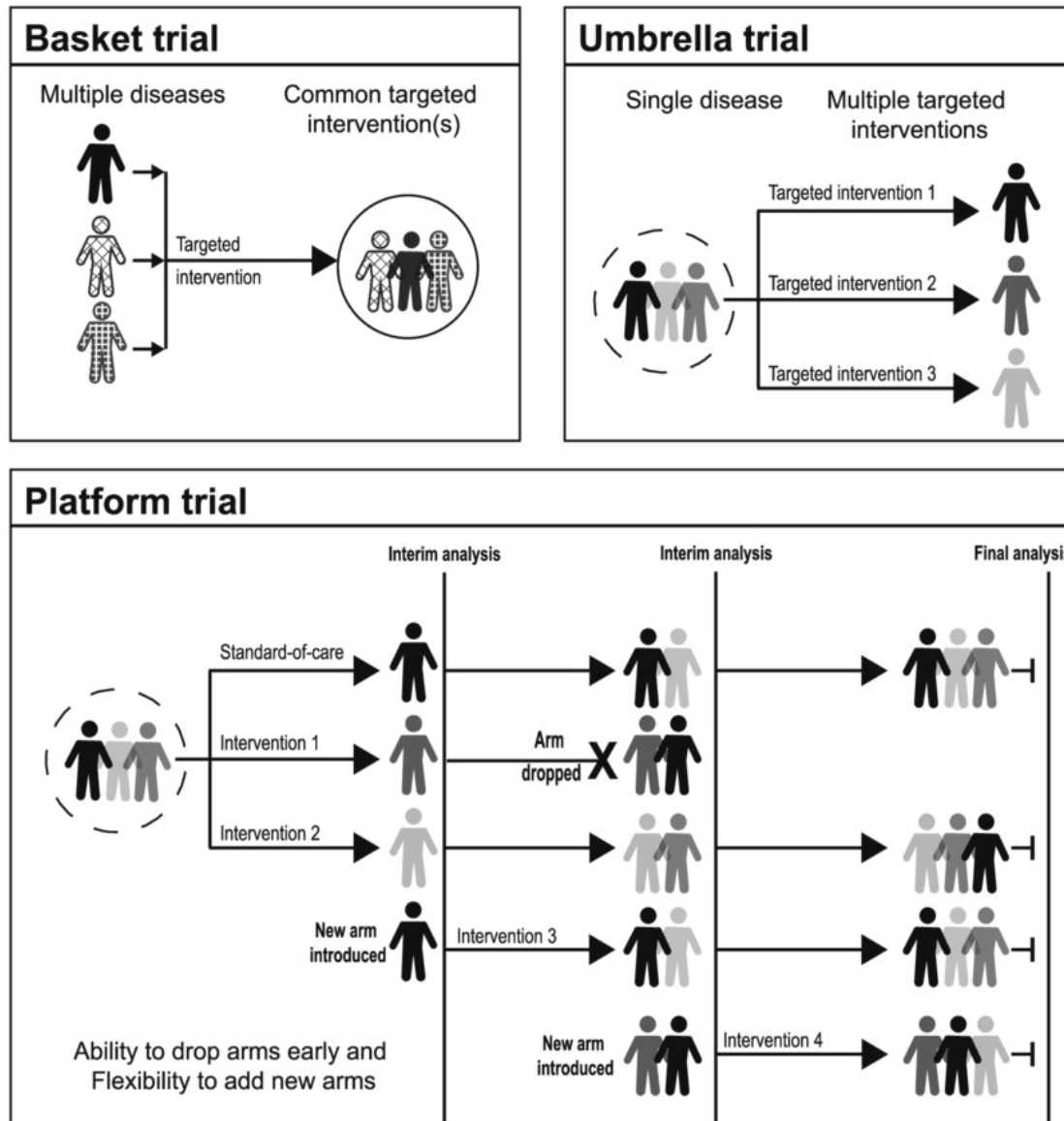
Master protokoli (engl. *master protocol*) definirani su kao opsežni protokoli osmišljeni da odgovore na više pitanja te su u ovu definiciju uključena tri tipa dizajna- kišobran, košarica i platforma kliničkih ispitivanja.



U kišobran studiji (engl. *umbrella trial*) istražuje se više eksperimentalnih lijekova koji se primjenjuju kao pojedinačne kombinacije lijekova kod bolesnika oboljelih od iste bolesti (slika 5). Dizajni kišobran studija korisni su kada primjerice postoje različite genske mutacije jedne bolesti ili kada se istražuje nekoliko obećavajućih lijekova i opcija liječenja za istu bolest.

Košarica studija (engl. *basket trial*) proučava jednu terapiju u više bolesti ili podtipova bolesti, a ispitanici su odabrani temeljem jedne vrste biološkog markera ili imaju nadređeno stanje (npr. bol) koje se pojavljuje u različitim bolestima ili organima (slika 5).

Platformsko ispitivanje (engl. *platform trial*) istražuje različite terapije za istu bolest na kontinuiran način. Ispitanici napuštaju ispitivanje po završetku, a novi ulaze kad postanu dostupni i kada ima kapaciteta za njihovu integraciju (slika 5) (17).



Slika 5. Grafički prikaz dizajna kišobrana, košarice i platforma kliničkih ispitivanja (Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*. 2019 18;20(1).)

### 1.3 Zasljepljivanje

Zasljepljivanje ili maskiranje, važan je element dizajna kliničkih ispitivanja koji onemogućava ispitivačima i/ili ispitanicima da znaju kojem je liječenju dodijeljen pojedini ispitanik. Svrha je poticanje objektivnosti te smanjenje rizika od pristranosti (11).

Postoji nekoliko različitih razina zasljepljivanja, a najčešće korišteni su jednostruko zasljepljivanje u kojem bolesnici, za razliku od ispitivača ne znaju primaju li aktivni lijek ili placebo, dvostruko zasljepljivanje u kojoj ni sudionici ni ispitivač ne znaju o kojoj se skupini radi te trostruko zasljepljivanje u kojemu uz sudionike i ispitivače, ni analitičari podataka ne znaju o kojoj je skupini riječ. Međutim, usprkos različitim koristima koje ima zasljepljivanje, ono nije uvijek moguće, a ponekad je logistički presloženo i preskupo. Ispitivanja koja se odvijaju bez zasljepljivanja nazivaju se otvorenim ispitivanjima (11).

#### 1.4 Randomizacija

Randomizacija je postupak nasumičnog dodjeljivanja ispitanika u različite skupine liječenja, uključujući intervencijsku koja prima novo liječenje ili lijek i kontrolnu koja prima placebo ili standardno liječenje. Prednost randomizacije je u uklanjanju potencijalne pristranosti u raspodjeli sudionika u intervencijsku ili kontrolnu skupinu. Randomizacija osigurava da su karakteristike ispitanika, kao i drugi potencijalni utjecaji, ravnomjerno raspoređeni između skupina koje primaju intervenciju i kontrolnu skupinu. To olakšava usporedbu između skupina i smanjuje mogućnost pristranosti u rezultatima istraživanja. Treća prednost randomizacije je zajamčenost valjanosti statističkih testova koji se koriste za procjenu značajnosti razlika između dviju skupina, što pomaže istraživačima da pouzdano tumače rezultate i donose zaključke (19).

#### 1.5 Randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja

U današnje vrijeme zlatni standard kliničkih ispitivanja predstavljaju randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja, u kojima se ispitivana terapija uspoređuje s jednom ili više kontrolnih skupina (12). Odabir kontrolne skupine ključna je odluka u dizajnu kliničkog ispitivanja jer pruža podatke o tome što bi se dogodilo ispitanicima da nisu bili liječeni ili da su primili drugačiju terapiju. Bez kontrolne skupine ne bi se mogli razlikovati učinci uzrokovani ispitivanom intervencijom od učinaka uzrokovanih prirodnim tijekom bolesti, očekivanjima bolesnika ili kliničara, ili učincima drugih intervencija. Postoje tri osnovna tipa kontrolnih skupina, a to su povijesne kontrole, placebo kontrole te aktivne kontrole (11).

Povijesna kontrola dobiva se iz prethodno provedenih studija, često već objavljenih u medicinskoj literaturi. Podaci za takve kontrole su vanjski u odnosu na trenutno ispitivanje, a prednost je potreba za manjim brojem sudionika u ispitivanju, što smanjuje troškove ispitivanja. Međutim, nedostaci povijesne kontrole su moguća razlika između osnovnih karakteristika ispitanika u povijesnoj skupini u usporedbi s ispitanicima koji trenutno primaju eksperimentalnu terapiju te nemogućnost zasljepljivanja i randomizacije (11).

Aktivna kontrola je dokazano učinkovita terapija koja se koristi kao standard u liječenju određene bolesti. Korištenjem aktivne kontrole mogu se dokazivati ekvivalencija, superiornost, ali i nepostojanje inferiornosti između standardne i nove terapije (11).

Placebo kontrola definirana je korištenjem inertne terapije koja oponaša standardnu terapiju formulacijom, mirisom, okusom, itd. Placebo kontrolu u većini slučajeva etično je koristiti samo u slučaju da ne postoji već standardna učinkovita terapija (11).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog narativnog pregleda je istražiti varijabilnost i mehanizme placebo učinka u kliničkim ispitivanjima, s naglaskom na bol, depresiju, epilepsiju, bolesti crijeva i onkološke bolesti, kako bi se bolje razumjele kliničke odluke koje proizlaze iz placebo kontroliranih randomiziranih ispitivanja te pružio dublji uvid u psihološke i fiziološke učinke placeba u navedenim kliničkim stanjima. Cilj je i raspraviti primjenu etičkih principa u upotrebi placeba u kliničkim ispitivanjima radi osiguranja dobrobiti pacijenata i integriteta znanstvenog istraživanja. Rad doprinosi boljem razumijevanju važnosti odabira dizajna placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja, povećava znanje o očekivanom placebo učinku te je važna referenca za kliničku praksu i skrb o bolesnicima, posebno u kliničkim ispitivanjima.

### 3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED TEME

#### 3.1 Pretraživanje baza podataka

Ovaj specijalistički rad predstavlja narativni pregled literature, obuhvaćajući znanstvene i stručne publikacije, kao i materijale relevantnih stručnih institucija poput Europske agencije za lijekove i Američke agencije za hranu i lijekove. Za pretraživanje literature korištene su elektronske bibliografske baze podataka, uključujući PubMed, MEDLINE, Google Scholar i ScienceDirect.

Prilikom pretrage koristile su se sljedeće ključne riječi: '*placebo*', '*placebo učinak*', '*randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja*', '*epilepsija*', '*depresija*', '*tumor*', '*bol*', '*upalna bolest crijeva*' i '*sindrom iritabilnog crijeva*' (engl. '*placebo*', '*placebo effect*', '*randomized controlled clinical trials*', '*epilepsy*', '*depression*', '*tumor*', '*pain*', '*inflammatory bowel disease*', '*irritable bowel syndrome*').

Analizirani su znanstveni i stručni radovi, sistematski pregledi i meta-analize objavljeni do 1. ožujka 2024. godine u recenziranim časopisima na engleskom i hrvatskom jeziku, fokusirani na klinička ispitivanja depresije, boli, onkoloških bolesti, epilepsije te poremećaje gastrointestinalnog trakta, gdje je placebo korišten kao kontrolna skupina. Podaci su prikupljeni i sintetizirani kroz tematsku analizu, s naglaskom na identifikaciju ključnih tema, trendova i rezultata iz literature. Organizacija prikupljenih podataka provedena je prema terapijskim područjima radi koherentnog pregleda. Metodologije istraživanja, ključni rezultati, kontekst i implikacije za praksu pažljivo su analizirani radi dobivanja sveobuhvatnog uvida u područje placebo efekta u kliničkim ispitivanjima lijekova.

#### 3.2 Sustavni pregled teme

Sažetak rezultata pretraživanja literature o placebo efektu u kliničkim ispitivanjima lijekova ukazuje na kompleksnost ovog fenomena i njegovu značajnu ulogu. Unatoč napretku u razumijevanju placebo efekta, postoje potencijalne kontradikcije u literaturi pri čemu su neka istraživanja potvrdila pozitivan učinak placeba u različitim terapijskim područjima, dok su druga istaknula izazove u procjeni stvarne učinkovitosti terapija zbog placebo reakcija te potrebu za poboljšanjem metodologije ispitivanja radi boljeg razumijevanja stvarne terapijske učinkovitosti. Takva varijabilnost u rezultatima upućuje na potrebu za daljnjim istraživanjem i razvojem standardiziranih pristupa primjene placebo kontrola u kliničkim ispitivanjima lijekova.

### 3.3 Placebo učinak

#### 3.3.1 Mehanizmi djelovanja

Smatra se da placebo učinak ima nekoliko mogućih mehanizama, ali još uvijek nije u potpunosti objašnjen (20). S psihološke strane, placebo učinak se može objasniti putem dva mehanizma- očekivanje i klasično uvjetovanje. Kada bolesnik očekuje da će doživjeti poboljšanje ili olakšanje simptoma nakon primjene placebo liječenja, ta očekivanja mogu izazvati stvarne fiziološke i psihološke promjene u tijelu (21). Dosadašnja su ispitivanja pokazala da poboljšanje bolesnikovih očekivanja značajno utječe na rezultate. Tako primjerice riječi koje ispitivači i drugo medicinsko osoblje koriste za opisivanje placeba, mogu uvelike povećati ili smanjiti bolesnikova očekivanja (22).

Klasično uvjetovanje je tip učenja u kojem su dva događaja povezana, odnosno u ovom slučaju pozitivno iskustvo s prethodnim liječenjem može djelovati kao uvjetovani podražaj koji onda potiče placebo reakciju (23). Primjerice ukoliko se placebo primjenjuje nakon prethodno uspješnog iskustva s analgetskim lijekom, učinak placeba biti će znatno veći (24).

Poznato je da su endogeni opiodi, kanabinoidi (25) i dopamin glavni neuroprijenosnici povezani s neurobiološkim mehanizmima uključenim u nastanak placebo učinka (26). Ispitivanjima je utvrđeno da su endogeni opiodi i kanabinoidi uključeni u očekivanje i uvjetovanje (25), dok je dopamin uključen u mehanizme motivacije, očekivanja i nagrade (26). Kliničkim ispitivanjima je također utvrđeno da su oksitocin (27) i dušikov oksid mogući posrednici placebo učinka (28).

Također, placebo učinak temelji se i na aktivaciji određenih mjerljivih područja mozga kao što su prednji korteks, prednji inzularni korteks, rostralni anteriorni cingulatni korteks i amigdala (29) te utječe na aktivaciju područja mozga povezanih s emocijama te može modulirati aktivnost vizualnog korteksa (30).

#### 3.3.2 Pogrešno shvaćanje placebo učinaka

Kod primjene različitih oblika liječenja, postoji niz čimbenika koje mogu utjecati na kliničko poboljšanje bolesnikovog stanja. Ukoliko se radi o placebo, bitno je procijeniti takve čimbenike koji bi mogli navesti na pogrešno pripisivanje poboljšanja stanja placebo učinku (31).

Primjerice, Hawthorne učinak, fenomen je kod kojeg samo sudjelovanje u kliničkom ispitivanju može dovesti do poboljšanja simptoma zbog pažnje i promatranja koje bolesnik prima od ispitivača (32). Regresija prema sredini, fenomen je u kojem varijabla ekstremna u svom prvom mjerenju, ima tendenciju biti bliža sredini u svom drugom mjerenju (33). Ovaj fenomen je također usko povezan s prirodnim tijekom bolesti, odnosno fluktuacijama simptoma te pogoršanjima (34). Rosenthal ili Pygmalion učinak, ideja je da vjerovanja i očekivanja jedne osobe o drugoj osobi mogu znatno utjecati na njezino ponašanje, potičući je da se ponaša u skladu s tim očekivanjima. Stoga u kontekstu kliničkih ispitivanja postoji vrlo blizak odnos između ispitanika i ispitivača, te ispitanici mogu utjecati na svoje rezultate zbog očekivanja koja od njih ima sam ispitivač (4).

### 3.3.3 Utjecaj liječenja na placebo učinak

Vrsta liječenja može utjecati na placebo odgovor (35). Ispitivanja su pokazala razlike u rezultatima kada se uspoređuju placebo tablete različitih boja, oblika i cijena (36). Prethodna liječenja također mogu utjecati na ishod budućeg liječenja, uključujući i placebo učinak. Uspjeh prethodnog liječenja može biti povezan s većim placebo odgovorima, dok neuspjeh može rezultirati manjim placebo odgovorima u sljedećem ispitivanju. Ovo se uklapa u ideju da je placebo učinak rezultat uvjetovanog odgovora (37).

### 3.3.4 Utjecaj ispitanika na placebo učinak

U prošlosti se smatralo da postoji tzv. placebo osobnost, odnosno osobe koje su sklonije reagiranju na placebo, međutim do danas postojanje osobnosti koja je sklonija reakciji na placebo nije znanstveno potvrđeno (38). Određene eksperimentalne studije sa zdravim dobrovoljcima sugeriraju da određene psihološke osobitosti mogu utjecati na placebo odgovore, ali trenutno još uvijek nije poznato koliko su te karakteristike primjenjive na bolesnike (39). Trenutno su istraživanja o genima ili polimorfizmima gena koji bi predviđali placebo odgovor još uvijek u ranoj fazi te nema dovoljno podataka za donošenje konačnih zaključaka (40).

### 3.3.5 Utjecaj ispitivača na placebo učinak

Poznato je da postoji utjecaj ispitivača na rezultate kliničkih ispitivanja pa tako i na placebo učinak. Post hoc analiza randomiziranog kontroliranog ispitivanja sindroma iritabilnog crijeva pokazala da je liječnica postigla bolje rezultate u skupini ispitanika koji su primali aktivnu terapiju, ali i u skupini



koja je primala placebo, za razliku od svojih muških kolega (41). Iako do sada nema puno istraživanja na ovu temu, dosadašnja istraživanja su pokazala da etnička pripadnost i spol liječnika utječu na prosudbu bolesnika u velikoj mjeri te rezultiraju promjenjivim ocjenama povjerenja i spremnosti na suradnju (42). Također je dostupno malo informacija o tome uolikoj mjeri obrazovanje medicinskog osoblja koje provodi kliničko ispitivanje utječe na placebo odgovor kod ispitanika (40), ali je poznato da je obuka liječnika vrlo bitna stavka uspješnosti ispitivanja te da su neuspjesi u ispitivanjima lijekova vrlo često povezani s lošom pripremom liječnika prije početka studije (43).

### 3.3.6 Utjecaj karakteristika bolesti na placebo učinak

Težina bolesti jedan je od glavnih pokretača placebo učinaka u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima. Meta analize ispitivanja placebo odgovora iz 2015. godine koje su uključivale psihijatrijska, ali i druga oboljenja pokazale su da je niža ozbiljnost simptoma bolesti skoro uvijek povezana s većim placebo učincima (44,45).

Jednako tako, kraće trajanje bolesti povezano je s višom stopom odgovora na placebo liječenje (44,45). Međutim to može dovesti do zaključka da se u klinička ispitivanja trebaju uključivati većinom bolesnici s blažim simptomima, kako bi se bolest liječila u što ranijem stadiju, što onda može dovesti do paradoksa. Ispitivanje novih lijekova na bolesnicima s manje teškim simptomima može rezultirati boljim odgovorima na lijek, ali i povećava placebo učinak, što zatim zahtijeva veće uzorke kako bi se postigla značajnost u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima. Također, ako bolesnici u istraživanju nisu reprezentativni za većinu onih koji koriste lijek u stvarnom životu, može se dogoditi da lijek nakon odobrenja ne ispunjava očekivanja (46).

### 3.3.7 Utjecaj dizajna ispitivanja na placebo učinak

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima devedesetih godina, trajanje ispitivanja obično je bilo 4-8 tjedana za akutna stanja gdje se dugotrajna intervencija smatrala nepotrebnom, a za ispitivanja u kojima je stopa placebo odgovora bila visoka, kao što su poremećaji funkcije crijeva predlagano je produženje trajanja ispitivanja s 8 na 12 tjedana jer se smatralo da će to rezultirati nižim stopama placebo odgovora. No, pokazalo se da u takvim dužim ispitivanjima, placebo odgovor najčešće ostaje visok. To se objašnjava time što prilikom kratkih ispitivanja liječnici imaju manje kontakta sa

bolesnicima, za razliku od dugih ispitivanja, što onda u dužim ispitivanjima povećava i očekivanja bolesnika te placebo učinak (47) .

S obzirom da očekivanje ispitanika ima važnu ulogu u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima vjerojatnost da bolesnik dobije stvarni lijek umjesto placeba može utjecati na veličinu placebo učinaka. Uobičajena randomizacija uglavnom je 50:50, iako često dolazi do odstupanja pri čemu veći postotak ispitanika prima aktivni lijek, što dovodi do većeg placebo učinaka u skupini koja prima placebo. U studijama depresije, gdje svi bolesnici primaju aktivno liječenje bez placeba, meta-analiza je pokazala 15 % viši odgovor na lijek u usporedbi s placebo kontroliranim ispitivanjima (48) .

### 3.4 Problemi placeba u moderno doba

Danas je velika količina medicinskih informacija dostupna putem interneta, što je dramatično promijenilo komunikaciju između bolesnika i liječnika u kliničkoj praksi, ali i prilikom provođenja kliničkih ispitivanja. Pokazalo se da komunikacija između medicinskih centara, osoblja i bolesnika, putem alata poput elektroničkih dnevnika i aplikacija, može povećati odgovor na placebo u istraživanjima lijekova (49). Prijavljivanje nuspojave danas je vrlo često povezano s brojnim internetskim stranicama koje razmatraju te nuspojave (49), što može utjecati na pojavu nepoželjnih ili štetnih reakcija odnosno tzv. nocebo učinka lijekova putem očekivanja (50). To potom rezultira smanjenom željom bolesnika za sudjelovanjem u kliničkim ispitivanjima (50). Društveni mediji i virtualni razgovori mogu biti korisni za dijeljenje iskustva s drugim sudionicima ispitivanja, međutim mogu služiti i za lako otkrivanje informacija o nuspojavama što može dovesti do smanjivanja odgovora na placebo ili ugrožavanja slijepog koda ispitivanja, što u konačnici dovodi do iskrivljavanja rezultata ispitivanja. Smatra se da i dalje nedostaje sustavna evaluacija i kontrola digitalnih placebo učinaka, što je iznimno važno za očuvanje integriteta ispitivanja (40).

### 3.5 Placebo i personalizirana medicina

Danas je jedan od glavnih ciljeva medicine bolesnicima pružiti personaliziranu medicinu, odnosno lijekove prilagođene osobinama bolesnika, razvijene samo za pojedinog bolesnika ili podskup bolesnika (51). To postavlja pitanje budućnosti testiranja lijekova kliničkim ispitivanjima koje poznajemo danas. Očekuje se da će se s porastom personalizirane medicine povećati i odgovori na

placebo, osobito kada su u pitanju rezultati koje bolesnici sami izvještavaju (52). Unatoč potencijalnim koristima, personalizirana terapija stvara izazove u kontroliranju efekata placeba jer onemogućava usporedbu sa standardiziranom terapijom. Čak i ako skupine bolesnika sa zajedničkim genomskim obilježjima prođu kroz istu terapiju, teško je zamisliti kontrolu s placeboom koja bi bila etički, motivacijski i financijski opravdana. Jedan pristup rješavanju ovog izazova je revitalizacija N = 1 metodologije, koja se fokusira na pojedinačne bolesnike (N = 1), umjesto na grupu bolesnika. Navedena metodologija umjesto da promatra prosječne rezultate liječenja za cijelu grupu, omogućuje personalizirano prilagođavanje terapije i praćenje individualnih odgovora na liječenje (53). Drugi pristup, predstavljen od strane farmaceutske tvrtke Pfizer, uključuje analizu povijesnih kontrola iz arhive prethodnih ispitivanja umjesto regrutiranja novih bolesnika u placebo skupine. Međutim, ovaj pristup još uvijek zahtijeva daljnju provjeru izvedivosti, s obzirom na potrebu za velikim uzorcima kontrolnih ispitanika, posebno u situacijama s niskim očekivanim učincima (54,55).

### 3.6 Etičnost primjene placeba

#### 3.6.1 Etičnost primjene zamaskiranog placeba

Danas se i dalje suočavamo s mnogim etičkim dilemama u vezi s prihvatljivošću korištenja placeba u kliničkim ispitivanjima (56). U posljednjih dva desetljeća niz ispitivanja istraživalo je stavove liječnika prema korištenju placeba u kliničkom okruženju. Studija provedena 2008. godine u SAD-u među internistima i reumatolozima pokazala je da je između 46 % i 58 % liječnika propisalo placebo terapiju barem jedanput tijekom svoje karijere (57). U jedinom sustavnom pregledu iz 2013. godine, koji obuhvaća 22 studije provedene između 1973. i 2009. godine, zaključeno je da između 41 % i 99 % zdravstvenih djelatnika koristi zamaskirani placebo na svojim bolesnicima, barem jedanput godišnje (58). Međutim, takvo korištenje zamaskiranog placeba u kliničkoj praksi često je etički problematično (59). S jedne strane, placebo može biti učinkovit kod pozitivne modulacije simptoma, i pružanja psihološkog olakšanja; dok s druge strane, korištenje zamaskiranog placeba uključuje prevaru bolesnika (56).

Etičnost primjene placeba uključuje etička razmatranja vezana uz autonomiju (60). Načelo poštovanja autonomije u medicinskoj etici uključuje dvije glavne etičke obveze. Prvo, kliničari imaju obvezu poštovati slobodu svojih bolesnika, odnosno suzdržati se od miješanja u odluke i postupke bolesnika.

Drugo, kliničari imaju obvezu poštivati bolesnika pružanjem svih potrebnih informacija, kako bi se bolesnicima omogućilo što bolje razumijevanje postupaka koji će se nad njima provoditi. Ispunjenje obje obveze ključno je za dobivanje informiranog pristanka od bolesnika. Bez autonomije, informirani pristanak je kompromitiran jer pojedinci ne mogu slobodno pristati ili odbiti liječenje ako su prisiljeni, manipulirani ili nedovoljno informirani o kliničkoj situaciji i dostupnim terapijskim opcijama (61).

Osim toga, povjerenje ima ključnu ulogu u medicinskim okruženjima te je razvijanje povjerenja ključno za postizanje ciljeva u medicini (62). Ako bolesnik sazna da je primio placebo, a to mu nije unaprijed najavljeno, može se osjećati prevareno i manipulirano od strane svoga liječnika. Također to može dovesti do preispitivanja stručnosti, ali i morala liječnika što može potencijalno ugroziti povjerenje i odnos između bolesnika i liječnika, a time utjecati i na kvalitetu samog liječenja (56).

Također zamaskirani placebo može prouzročiti štetu pojedinim bolesnicima. Iako se smatra da su placebo tablete potpuno bezopasne, to nije uvijek u potpunosti točno. Primjerice, šećerne pilule nisu u potpunosti bezopasne za dijabetičare, kao što ni tablete s laktozom nisu inertne za bolesnike koji imaju intoleranciju na laktozu, stoga propisivanje placebo bolesnicima nije uvijek bez posljedica (63).

Iako bi se moglo raspravljati je li zamaskirani placebo uvijek neetičan, ili je ponekad moralno opravdan pod uvjetom da su zadovoljeni određeni uvjeti, današnje etičke smjernice ipak smatraju da je primjena zamaskiranog placebo u kliničkoj praksi uvijek neetična bez prethodnog pristanka (64) te da loše djeluje na terapijski odnos i može imati kontraproduktivne posljedice na postizanje terapijskih ciljeva (65). Redovito konzultiranje i informiranje bolesnika te dobivanje njihovog informiranog pristanka smatraju se ključnim komponentama etičke medicinske skrbi (64).

### 3.6.2 Etičnost primjene nezamaskiranog placebo

Tradicionalno se smatralo da placebo mora biti zamaskiran kako bi bio učinkovit. Međutim u posljednjem desetljeću raste broj empirijskih studija koje su pokazale kako placebo može biti djelotvoran čak i bez maskiranja. To je tako zvani „otvoreni placebo“ (66).

Američko medicinsko udruženje 2018. godine sugeriralo je da placebo može biti vrlo učinkovit ukoliko bolesnik zna da će se koristiti prilikom kliničkog ispitivanja, ali ne zna točno vrijeme njegove uporabe (64). U istraživanju Parkinsonove bolesti Lidstone i suradnika iz 2010. godine, manipulirana

je vjerojatnost primanja pravog lijeka (levodopa) koristeći otvorenu obmanu. Ispitanicima je rečeno da postoji određena vjerojatnost (0 %, 25 %, 50 % ili 100 %) da će primiti pravi lijek, dok su zapravo dobili placebo. Ovaj eksperimentalni pristup, iako sadrži element obmane, smatra se etički prihvatljivim jer su ispitanici unaprijed bili obaviješteni o potrebi za obmanom, uz obećanje da će ih naknadno obavijestiti o stvarnom karakteru studije (26).

Shaw je 2009. godine iznio sličnu ideju prema kojoj se placebo može etički primjenjivati ukoliko su bolesnici prethodno pristali ne primiti određene informacije o kemijskom sastavu ili učinkovitosti ispitivanih lijekova. Navedeni pristup temelji se na prijedlogu iz 2008. godine o "negativnom informiranom pristanku" tj. davanju pristanka za liječenje te izražavanju izričite želje da ne dobiju više informacija vezanih uz samo liječenje (67).

Kao zaključak, iako se korištenje otvorenog i prikrivenog placeba s poštivanjem autonomije bolesnika čine obećavajućim, još uvijek se moraju detaljnije istražiti prije nego što postanu široko prihvaćeni u kliničkim ispitivanjima (56).

### 3.6.3 Etičnost primjene placeba u placebo kontroliranim randomiziranim kliničkim ispitivanjima

Korištenje placebo kontrole u randomiziranim kliničkim ispitivanjima postavlja niz složenih etičkih pitanja. Jedno od pitanja odnosi se na tzv. dilemu randomiziranih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja. Kliničko ispitivanje ima za cilj stjecanje novih i primjenjivih spoznaja vezanih za liječenje, dok klinička medicina teži obnavljanju ili poboljšavanju zdravlja i dobrobiti svakog pojedinačnog bolesnika. Ova dva cilja mogu nekad biti i u suprotnosti jer optimalna metoda za ispitivanje učinkovitosti nove terapije ne mora u svakom slučaju garantirati najbolji pristup za liječenje individualnog stanja bolesnika. Primjerice, iako placebo kontrolirano randomizirano kliničko ispitivanje može predstavljati najbolji način za testiranje učinkovitosti nove terapije, etički je problem jer se bolesnicima ne pruža aktivna terapija (68).

Freedman je 1987. godine objavio članak u kojem je prvi puta korišten izraz "klinička ravnoteža", odnosno načelo prema kojem su randomizirana klinička ispitivanja opravdana samo ukoliko nije izvjesno da je jedan oblik terapije bolji od drugog ili od placeba. Na taj način pokušalo se spriječiti

korištenje placebo kontrola u slučajevima gdje već postoji odobrena učinkovita terapija. Načelo kliničke ravnoteže teži postizanju ravnoteže između kliničkih ispitivanja i etičkih principa kliničke prakse (69).

Međutim, drugi znanstvenici se suprotstavljaju načelu kliničke ravnoteže te smatraju da su klinička ispitivanja i medicinska skrb temeljeno različite prakse koje se vode različitim moralnim načelima (70). Trenutno postoje različite preporuke vezano uz prihvatljivost korištenja placebo kontrole u kliničkim ispitivanjima - placebo kontrola prihvatljiva je kada se koristi kako bi se dokazala učinkovitost nove terapije u bolesti s visokim postotkom odgovora na placebo; kod bolesti koje imaju spontane remisije, ili imaju nepredvidiv tijek; ili kada postoje odobrene terapije koje su samo minimalno učinkovite ili imaju ozbiljne nuspojave (71). U reviziji iz 2013. godine Deklaracija iz Helsinkija nema jasno određene situacije u kojima je korištenje kontrolne placebo skupine prihvatljivo te je otvorena za interpretaciju (72).

Prilikom korištenja placebo kontrola, potrebno je zadovoljiti određene etičke uvjete, kako bi njihovo korištenje bilo opravdano (73). Trenutno postoje tri takva uvjeta koja su zajednička objema skupinama:

- 1) Placebom kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja moraju imati valjani razlog.
- 2) Sudionici ispitivanja ne smiju se izlagati prevelikim rizicima, što uključuje i primanje placebo te odricanje od već postojeće učinkovite terapije.
- 3) Uvjet pružanja informacija ispitanicima putem informiranog pristanka (73).

Vrlo je važno i prije potpisivanja informiranog pristanka educirati ispitanike o ulozi placebo kontrola i samom djelovanju placebo učinaka te ih informirati o činjenici da studija u koju ulaze uključuje upotrebu kontrolne skupine s placebom (74).

#### 3.6.4 Etičke smjernice regulatornih tijela

Primjena placebo mora biti pažljivo kontrolirana i u skladu s etičkim smjernicama i zakonima o kliničkim ispitivanjima. Američka Agencija za hranu i lijekove i Europska agencija za lijekove u svojim smjernicama navode da je uporaba placebo u kliničkim ispitivanjima vrlo složeno pitanje te

mora biti znanstveno i etički opravdana (75,76).

Prema smjernicama EMA-e, korištenje placeba u ispitivanjima novih terapija za stanja bez poznatog učinkovitog liječenja obično ne predstavlja etički problem. Međutim, smatra se neprikladnim ukoliko postoje dostupne terapije koje sprječavaju ozbiljnu štetu u populaciji ispitanika, osim u situacijama kada standardna terapija ima teške nuspojave. U takvim iznimnim slučajevima, provođenje placebo kontroliranog ispitivanja je prihvatljivo uz potpunu informiranost bolesnika. Važno je osigurati minimalne rizike za ispitanike, pružiti odgovarajuću medicinsku skrb i praćenje te strukturirati dizajn ispitivanja kako bi se smanjila moguća šteta. Odluka o prihvatljivosti određenog placebo kontroliranog ispitivanja nove terapije, kada postoji već poznato učinkovito liječenje, ostaje na procjeni istraživača, bolesnika i etičkog povjerenstva. Prihvatljivost takvog ispitivanja može varirati među regijama prema smjernicama Međunarodnog vijeća za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za ljudsku uporabu (ICH od engl. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) (76).

### 3.7 Placebo u ispitivanjima boli

Placebo analgezija fenomen je koji se odnosi na smanjenje osjećaja boli nakon primjerne neaktivnog, odnosno placebo liječenja (77). Danas postoje brojna klinička ispitivanja utjecaja placeba na bol, a jedna od češće ispitivanih vrsta boli je bol u leđima, koja predstavlja učestalo medicinsko stanje od kojeg pati velik broj ljudi diljem svijeta te su znanstvenici i liječnici utvrdili veliku potrebu za inovativnim terapijama (78). Važno je razumjeti klasifikaciju boli zbog različitih načina liječenja i očekivanog odgovora na terapiju i placebo. Kod boli u leđima radi se o primarnoj kroničnoj boli koja se ne može objasniti medicinskim stanjem no uzrokuje emocionalni distress ili funkcionalno oštećenje te se u ovu skupinu ubrajaju se i fibromijalgija, kronična migrena, sindrom iritabilnog crijeva. Za razliku od primarne boli, sekundarna kronična bol- nastaje zbog definiranog medicinskog stanja (bolest, bol nakon operacije ili ozljede, oštećenje živaca) (79). Placebo odgovor u ispitivanjima boli mjeri se kao promjena u boli primijećena nakon primjene placebo liječenja (80), dok se placebo učinak mjeri kao razlika u boli između neliječene i placebo liječene skupine čime se odvajaju promjene u placebo skupini od spontanih fluktuacija boli, regresije prema srednjoj vrijednosti i drugih smetnji (81).

Mehanizam djelovanja placebo analgezije nije potpuno shvaćen, ali se temelji na složenoj interakciji između uma, tijela i očekivanja bolesnika. Psihološki čimbenici kao što su primjerice kontekst liječenja, iskustvo bolesnika i motivacija aktiviraju fiziološke procese kao što su oslobađanje endogenih opioda i smanjenje stresa što u konačnici dovodi do smanjena percepcije boli (82). Snimanjima mozga te njihovim meta analizama pokazalo se da očekivanje analgezije pri primanju placebo liječenja dovodi do povećane aktivnosti u lijevom anteriornom cingulatu, desnom precentralnom i lateralnom prefrontalnom korteksu, odnosno dijelovima mozga koji su odgovorni za percepciju boli (83). Osim što je placebo analgezija povezana s očekivanjima, nedavna ispitivanja su dokazala da nesvjesni procesi aktivno doprinose placebo reakciji. Moguće je da uzimanje pilule, uključujući tjelesne senzacije poput okretanja čepa boce i gutanja, može stvarati povezanosti s placebo analgezijom neovisno o svjesnim očekivanjima (84). Danas se također istražuju i genski čimbenici koji utječu na placebo analgeziju kako bi se što bolje mogla razumjeti individualna varijabilnost u odgovoru na liječenje placebo. Istraživanja su sugerirala da je gen za katehol-O-metiltransferazu



(COMT), enzim uključen u metabolizam dopamina i drugih katekolamina, mogući genski lokus placebo reakcije (85).

Klinička ispitivanja su pokazala da neke često propisivane tradicionalne terapije za bol u donjem dijelu tijela kao što je primjerice paracetamol pokazuje slabiju efikasnost u odnosu na kontrolne skupine s placebo u dvostruko slijepim randomiziranim kliničkim ispitivanjima (86).

Danas se dosta ispitivanja o mehanizmima placebo provodi na zdravim dobrovoljcima koji se potom izlažu eksperimentalnoj ili akutnoj boli. Charron i suradnici napravili su ispitivanje u kojem su uspoređivali placebo analgetske učinke kod kliničke i eksperimentalne boli kod istih bolesnika s bolovima u leđima. Pokazalo se da je placebo analgetski učinak veći kada su bolesnici liječeni zbog svoje kliničke boli, u usporedbi s eksperimentalno izazvanom boli (87).

U početku su se ispitivanja boli temeljila na samoprocjeni bolesnika, što je uvelike ovisilo o pamćenju prethodnog stanja i rezultiralo precijenjenim procjenama koristi. Moertel i sur. napravili su pregled četiri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, randomizirana ispitivanja analgetskih lijekova kod raka u kojima su ispitanici samostalno procjenjivali stupanj boli. Zaključili su da je 113 (39 %) od 288 bolesnika koji su primali placebo doživjelo olakšanje boli za 50 % ili više (88). Danas se ipak češće koriste upitnici i validirane ljestvice, kako se procjena boli ne bi temeljila sa subjektivnom doživljaju ispitanika (89).

U današnje vrijeme, sve više se istražuje i korištenje otvorenog placebo u ispitivanjima boli pa je tako u randomiziranom kontroliranom ispitivanju provedenom 2019. godine cilj je bio utvrditi smanjuje li 3-tjedno liječenje placebo, primijenjen bez maskiranja, intenzitet boli te subjektivnu i objektivnu funkcionalnu onesposobljenost kod bolesnika s kroničnom boli u leđima. U ispitivanju od 3 tjedna sudjelovalo je 127 bolesnika s kroničnom boli u leđima koji su nasumično dodijeljeni grupi s otvorenim placebo (N= 63) ili skupini koja je primala uobičajenu terapiju (N = 59). Glavni ishod bio je promjena u intenzitetu boli, dok su sekundarni ishodi uključivali funkcionalnu onesposobljenost i objektivne mjere pokretljivosti kralježnice te depresiju, anksioznost i stres. Primjena otvorenog placebo rezultirala je većim smanjenjem intenziteta boli, kao i funkcionalne onesposobljenosti

bolesnika prijavljene od strane samih bolesnika te smanjenjem simptoma depresije u usporedbi s tradicionalnim liječenjem. (90).

Smjernice Europske agencije za lijekove prepoznaju izazove dugoročnih kliničkih studija boli, uključujući visok placebo odgovor i visoku stopu odustajanja. Preporuka je provođenje randomiziranih kontroliranih ispitivanja paralelnog dizajna za potvrdu učinkovitosti u ispitivanjima boli, a s obzirom na visoku i varijabilnu stopu placebo odgovora, potrebna su ispitivanja nadmoći s placebo. Također se preporučuje se uključiti i aktivni tretman radi boljeg razumijevanja razlika u učinkovitosti. Ukoliko ne postoji odobreni lijek, prihvatljivo je provođenje istraživanja koje uspoređuje novi lijek s placebo kontrolom. U slučaju da je primjena ljekovitog proizvoda povezana s invazivnim postupkom, kao što su spinalne ili epiduralne injekcije, primjena placeba u kontrolnoj skupini možda nije prikladna zbog etičkih razloga. U takvim slučajevima mogu se razmotriti studije s aktivnom kontrolom putem istog puta primjene ili studije s minimalno invazivnim lažnim postupkom kao kontrolom (91).

### 3.8 Placebo u ispitivanjima epilepsije

Placebo već dugi niz godina ima ulogu u liječenju epilepsije koja je jedna od najstarijih bolesti zabilježena kod ljudi. Visokoučinkovite terapije za liječenje epilepsije postale su dostupne tek u 20. stoljeću (92), prije čega su se za liječenje simptoma epilepsije koristili manje učinkovite terapije te placebo. Danas se za liječenje epilepsije osim anti-epileptičnih lijekova koriste i operativni zahvati (93).

Dizajn kliničkih ispitivanja epilepsije značajno se mijenjao tijekom vremena. Na samim počecima ispitivanja nisu bila slijepa, a randomizacija također nije bila uobičajena. Zahvaljujući promjenama u zakonima 1962. godine, ispitivanja epilepsije su postala značajno kvalitetnija (93), te se danas uglavnom koriste randomizirana kontrolirana ispitivanja s paralelnim dizajnom koji se sastoji od baznih, titracijskih i razdoblja liječenja. Bazno razdoblje traje 6-8 tjedana, tijekom kojeg se bilježe brojevi napadaja dok su bolesnici na standardnoj stabilnoj terapiji. Slijedi titracijsko razdoblje u kojem se postupno povećava doza terapije, a ovo razdoblje može trajati i do 2 mjeseca sve dok se postupno ne uspostavi stabilna terapija. Razdoblje liječenja uključuje davanje terapije liječenoj skupini i placebo kontrolnoj skupini. Analiza rezultata često uključuje razlike u stopi napadaja mjesečno između "baznog" i "razdoblja liječenja".

U većini suvremenih kliničkih ispitivanja epilepsije standardna terapija uspoređuje se s kombinacijom placebo kao dodatka osnovnom režimu liječenja. Vrlo rijetko se provode ispitivanja u kojima se terapija uspoređuje samo s placebo, jer je opće prihvaćeno mišljenje da je neliječena epilepsija preopasna za bolesnike (94). Jedan nedostatak ovakvih ispitivanja je činjenica da je odgovor na placebo često vrlo pozitivan- bolesnici u placebo skupini mogu doživjeti smanjenje učestalosti epileptičnih napadaja, što onda otežava potvrdu učinkovitosti ispitivane terapije (95,96). Nije u potpunosti razumljivo što uzrokuje ovaj fenomen jer danas još uvijek nisu dostupna neurobiološka istraživanja o placebo odgovoru u epilepsiji (93). Neki od mogućih uzroka poboljšanja mogu se pripisati prirodnim fluktuacijama bolesti, regresiji prema sredini i psihološkim čimbenicima poput klasičnog uvjetovanja ili Hawthorne učinku (97).

Osim u klinčkim ispitivanjima epilepsije, placebo se često koristi i u kliničkoj praksi epilepsije kada postoji dijagnostička nesigurnost u vezi s temeljnom bolešću. Neki bolesnici pate od epizode koje se nazivaju 'neepileptični događaji' koje se često pogrešno smatraju epileptičnim napadajima, upravo zbog svoje sličnosti. Kada se liječnici suoče s dijagnostičkom dilemom bolesnika koji ima epileptični ili neepileptični napadaj, nerijetko se poseže za uporabom placeba. Pretpostavlja se da će bolesnik koji pati od neepileptičnog napadaja biti osjetljiviji na placebo, od bolesnika koji pate od stvarnih epileptičnih napadaja (93).

Meta analiza Rheimsa i suradnika proučavala je placebo odgovor u epilepsiji u 27 randomiziranih kliničkih ispitivanja te je pokazala da je prosječna stopa placebo odgovora od  $9,9 \pm 4,6$  % (96), dok je meta analiza Guekhtha i suradnika pokazala prosječnu postotnu stopu placebo odgovora od 12,5 % (98). Posebna se pažnja stavlja i na ispitivanja utjecaja placeba kod adolescenata i djece koji boluju od epilepsije. U jednom istraživanju, gdje su stope potpunog prestanka napadaja kod osoba koje su primale stvarne lijekove bile 4,5 % kod djece i 2,8 % kod odraslih, djeca i odrasli koji su primali placebo postigli su stope odgovora od 0,6 % odnosno 0,4 % (96).

Smjernice Europske agencije za lijekove ističu da je studije s placebo kao jedinim liječenjem za epilepsiju teško provesti. Međutim, razmatraju se placebo kontrolirana istraživanja za bolesnike koji trenutno ne trebaju anti-epileptičku terapiju, osobito ako je sigurnosni profil lijeka dobar. Za neke vrste epilepsije preporučuju se kratkoročna istraživanja s placebo kako bi se bolje razumjela bolest, a zatim dugoročna istraživanja o učinkovitosti. Ako se lijek razvija samo za epilepsiju, potrebni su dodatni sigurnosni podaci (99).

### 3.9 Placebo i depresija

Depresija je stanje koje pogađa otprilike 1 od 10 odraslih osoba u svijetu, a uobičajena praksa u ispitivanju novih terapija za liječenje depresije je korištenje jednostruko slijepih uvodnih razdoblja s primjenom placeba. Ova metoda koristi se kako bi se identificirali bolesnici čija poboljšanja simptoma nisu posljedica stvarnog učinka lijeka, već očekivanja ili psiholoških čimbenika, omogućujući istraživačima precizniju procjenu terapijskog učinka tijekom glavne faze ispitivanja (100). Danas postoje brojna ispitivanja o povezanosti korištenja PRI razdoblja (od engl. *Placebo Run-In*) s rezultatima randomiziranih kontroliranih ispitivanja antidepresivnih lijekova.

Trivedi i Rush su 1994. godine analizirali 101 takvo ispitivanje te su zaključili da korištenje PRI razdoblja nije promijenilo razliku između odgovora na lijek i odgovora na placebo te da nije došlo do promjene u stopi odgovora u obje skupine (101). Lee i suradnici su ponovo 2004. godine proučavali 43 randomizirana kontrolirana ispitivanja selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina kako bi potvrdili da razlika u odgovorima ispitanika koji su primali aktivni lijek i onih koji su primali placebo nije bila povezana korištenjem PRI razdoblja. Međutim primijećeno je da je numerički učinak veći u studijama koje su koristile PRI razdoblja te se od tada nastavilo njihovo korištenje u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima antidepresiva (102). Na temelju meta analize Scotta i suradnika iz 2022. godine zaključeno je da korištenje PRI razdoblja nema znanstvenu osnovu u ispitivanjima antidepresiva. Također korištenje PRI razdoblja u kliničkim ispitivanjima dovodi i do dodatnih troškova, ali i povećanih rizika za ispitanike te autori smatraju da bi ukidanje ove prakse ne bi utjecalo na ishode ispitivanja (100).

Međutim, tradicionalnim dizajnom randomiziranih kontroliranih ispitivanja depresije, koji se najčešće primjenjuje u kliničkim ispitivanjima antidepresiva, teško je izmjeriti utjecaj te razumjeti nefarmakološke čimbenike koji utječu na konačan odgovor u liječenju. To su primjerice psihološki i društveni faktori, koji također mogu utjecati na rezultate liječenja. Stoga postoji potreba za razvijanjem kreativnijih dizajna koji mogu razdvojiti nespecifične terapijske odgovore, uključujući placebo i nocebo reakcije (103).

Kirsch i Weixel su 1988. predstavili inovativni pristup poznat kao "balansirani dizajn s placebo". U ovom tipu ispitivanja, bolesnici dobivaju ili stvarni lijek ili placebo, pri čemu polovina svake skupine prima netočne informacije o vrsti liječenja. Dakle, skupina koja vjeruje da prima pravi lijek, ali zapravo prima placebo, koristi se za procjenu stvarnog farmakološkog učinka lijeka. S druge strane, skupina koja vjeruje da prima stvarni lijek, ali prima placebo, koristi se za analizu psiholoških, placebo i nocebo odgovora (103). Enck i suradnici su 2011. godine predstavili alternativni dizajn ispitivanja odnosno "balansirani ukriženi dizajn" u kojem se bolesnici podijele u četiri skupine, a svi imaju dojam da sudjeluju u standardnom ispitivanju s randomiziranim redoslijedom primanja lijeka i placeba, dok zapravo svaka skupina prima različite kombinacije stvarnog lijeka i placeba. Neki istraživači također predlažu provođenje istraživanja komparativne učinkovitosti bez placebo skupine, gdje se novi spojevi uspoređuju s odobrenim lijekovima ili standardnom terapijom. Prema Enck i suradnicima, postoje dvije dobre varijante dizajna istraživanja: prva uključuje testiranje novih lijekova tijekom faza II i III s ciljem smanjenja placebo-odgovora i optimizacije razlika između lijeka i placeba, dok druga uključuje testiranje već odobrenih lijekova tijekom faze IV u rutinskoj kliničkoj praksi s ciljem maksimizacije placebo odgovora (104).

Nadalje poznato je da je depresija poremećaj koji ima visoki odgovor na placebo, pa je tako u ispitivanjima antidepresiva za odrasle, stopa poboljšanja stanja ispitanika prilikom uzimanja placeba 30-50 %, u usporedbi sa stopom odgovora na lijekove od 45-70 % i povećala se za 7 % svakog desetljeća tijekom posljednjih 30 godina (105,106). No, to je onda i jedan od razloga zbog čega je sve teže dokazati učinkovitost novih i postojećih antidepresiva jer placebo odgovor u kliničkim ispitivanjima postaje sve sličniji stvarnim lijekovima. Neki znanstvenici pak na temelju meta analiza tvrde da je 50 % poboljšanja simptoma depresije učinak placeba, 25 % farmakodinamički učinak te preostalih 25 % posljedica spontane remisije (107). Vrlo je bitno napomenuti da iako placebo učinak može dovesti do poboljšanja simptoma depresije, on ne rješava njezin uzrok. Stoga se i dalje kao standardni liječenje za kliničku depresiju smatraju antidepresivni lijekovi i psihoterapija (46).

U depresiji, placebo odgovor se obično smatra problemom koji treba eliminirati ili smanjiti. Međutim umjesto smanjenja neki znanstvenici predlažu i povećanje placebo učinaka kako bi se poboljšao

odgovor bolesnika na stvarne i lažne lijekove. To se može postići tzv. kreativnom psihofarmakoterapijom odnosno metodom stvaranja optimalnog okruženja za liječenje, poticanjem pozitivnog odnosa između liječnika i bolesnika te pažljivim raspravljanjem o mogućim nuspojavama kako bi se smanjio strah od liječenja. Međutim, medicinska struka se općenito, protivi ideji namjernog maksimiziranja placebo odgovora, a medicinski programi koji pokušavaju to učiniti nedostaju ili su vrlo rijetki (108).

Nocebo reakcije također su česte u kliničkim ispitivanjima depresije te mogu uzrokovati prekid sudjelovanja, promjene u rasporedu liječenja i nedostatak pridržavanja propisanog liječenja.

Istraživanje Mitsikostas i suradnika, iz 2013. godine pokazalo je da je gotovo 5 % bolesnika koji su dobivali placebo prekinulo liječenje zbog nuspojava, što ukazuje na značajan nocebo odgovor u ispitivanjima liječenja depresije. Od preko 3200 bolesnika koji su primali placebo u 21 istraživanju, gotovo polovina ih je prijavila barem jednu nuspojavu (109). Danas postoje i zanimljivi prijedlozi za smanjenje nocebo učinaka placebo skupine u istraživanjima depresije, koji uključuje modificiranje informiranih pristanka kako bi se smanjio strah ili anksioznost, pažljivu raspravu o mogućim nuspojavama sa sudionicima te osiguravanje da istraživači budu slijepi za analizu zabilježenih nuspojava. Također sve više se istražuje i pristup personaliziranog liječenja, koji pokušava maksimizirati pozitivan učinak placeba i smanjiti negativne reakcije (109).

Iako danas znamo da placebo učinak značajno doprinosi ishodima liječenja depresije, mehanizmi placebo učinka kod drugih negativnih emocionalnih stanja i poremećaja raspoloženja još uvijek nisu u potpunosti istraženi (110).

Smjernice Europske agencije za lijekove ističu značaj visokog placebo učinka u kliničkim ispitivanjima za liječenje depresije. Ključno je pažljivo kontrolirati i uzeti u obzir čimbenike koji pridonose tom učinku tijekom procesa odabira populacije i provođenja studije. Strategije obogaćivanja s placebo smatraju se prihvatljivima samo u fazi II, ali ne i u fazi III, zbog potencijalnog utjecaja na kliničku valjanost studija. Potrebne su randomizirane dvostruko slijepe usporedbe s placebo u cijeloj populaciji kako bi se adekvatno procijenila učinkovitost, a usporedba s placebo pomaže razlikovati simptome bolesti od nuspojava lijeka. Također, važno je poduzeti mjere opreza kako bi se smanjio

utjecaj placebo na moguće pogoršanje stanja bolesnika, na primjer, ograničavanjem trajanja studije  
(111).



### 3.10 Gastrointestinalni poremećaji i placebo

#### 3.10.1 Upalna bolest crijeva

Upalna bolest crijeva (IBD od engl. *Inflammatory bowel disease*) obuhvaća spektar imunoloških poremećaja koji mogu uzrokovati makroskopske lezije diljem probavnog sustava (112). Postoje dva glavna fenotipa ove bolesti, a to su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis (113), a smatra se da su uzrokovani poremećenim kroničnim imunološkim odgovorom na mikrobiom crijeva, potaknutim okolišnim i genskim čimbenicima (114). U slučaju ulceroznog kolitisa lezije se javljaju u debelom crijevu, dok se kod Crohnove bolesti javljaju po čitavom probavnom traktu (115). Klinički tijek upalnih bolesti crijeva karakteriziran je razdobljima pogoršanja i remisije, dok samo vrlo mali broj bolesnika doživljava kroničan tijek bolesti. Procjenjuje se da ove bolesti pogađaju do 0,5 % opće populacije u zapadnom svijetu (116).

U prošlosti je kod Crohnove bolesti operativni zahvat bio jedan od načina liječenja, no nakon operacije često je moguće ponovno pogoršanje simptoma, a postoji i rizik od razvoja sindroma kratkog crijeva, kod kojeg skraćeni ili oštećeni crijevni trakt može otežati normalnu probavu i apsorpciju hranjivih tvari. Zbog toga se bolesnici s Crohnovom bolešću danas vrlo često preusmjeravaju na liječenje imunomodulatorima i biološkim terapijama koje se sve brže razvijaju (113).

U prošlosti su klinička ispitivanja u ovom području najčešće bila randomizirana, placebo kontrolirana upravo zbog nepostojanja učinkovite terapije. Danas, međutim, zbog značajnog porasta broja odobrenih lijekova za upalne bolesti crijeva, postavlja se pitanje opravdanosti upotrebe placebo skupina prilikom kliničkih ispitivanja. Dok protivnici placeba u kliničkim ispitivanjima smatraju da je u slučaju upalnih bolesti crijeva to postalo neetično, s obzirom na sve veću dostupnost terapija, zagovornici placeba smatraju da su placebo kontrolirana ispitivanja dobar način za procjenu učinkovitosti lijekova te da bi i dalje trebao biti korišten u kliničkim ispitivanjima iz nekoliko razloga. Primjerice usprkos napretku u liječenju ovih bolesti, trenutno odobrene terapije koje uključuju i biološke lijekove, pokazuju neka ograničenja. Tako je postotak postizanja kliničke remisije s biološkim lijekom vedolizumabom tek oko 20 %. Slični rezultati primijećeni su i kod većine dosad odobrenih bioloških lijekova te su potrebna poboljšanja takvih lijekova (117).

S druge strane bolesnici s upalnom bolesti crijeva često mogu imati nepredvidljiva razdoblja remisije te ponovnog vraćanja simptoma, što onda stvara izazov za dizajn kliničkih ispitivanja te je nužno imati snažne metodologije, kako bi se izbjeglo razvodnjavanje rezultata ispitivanja. Bolesnici s IBD-om također pokazuju povećan odgovor na placebo u kliničkim ispitivanjima, s postotkom odgovora na placebo od preko 30 %, što može predstavljati problem kod utvrđivanja stvarne učinkovitosti ispitivanih terapija (118).

Prilikom provođenja placebo kontroliranih ispitivanja koja uključuju ispitanike s IBD-om potrebno je razmotriti i rizike kojima su bolesnici izloženi kada primaju placebo, a ne aktivni lijek. Tako svako takvo ispitivanje isključuje ispitanike s teškim oblikom bolesti. Također se takva ispitivanja provode u relativno kratkom razdoblju kako bi se smanjilo vrijeme ne izloženosti aktivnoj terapiji (119). S obzirom na sve veću dostupnost standardnih terapija, postoji vjerojatnost da u bliskoj budućnosti klinička ispitivanja s upalnim bolestima crijeva neće biti kontrolirana s placebo, nego da će se raditi ispitivanja neinferiornosti s aktivnim komparatorom ili ukoliko će se i dalje provoditi placebo kontrolirana ispitivanja uključivati će bolesnike s IBD-om koji nisu reagirali na svaki pojedini dostupan odobreni lijek (113).

### 3.10.2 Sindrom iritabilnog crijeva

Sindrom iritabilnog crijeva (IBS od engl. *Irritable Bowel Syndrome*) je bolest probavnog sustava koja pogađa značajan postotak svjetske populacije (120). Ovaj gastrointestinalni poremećaj karakterizira abdominalna bol sa simptomima zatvora, proljeva ili oboje, a simptomi bolesti mogu značajno utjecati na kvalitetu života (121).

S obzirom da razumijevanje patofiziologije ovog stanja još uvijek nije potpuno, danas ne postoji lijek za ovu bolest, ali postoji značajna potreba za pronalaskom učinkovitih terapija koje bi smanjile simptome te poboljšale društveno funkcioniranje i kvalitetu života oboljelih. Visoka stopa odgovora na placebo otežava procjenu učinkovitosti lijeka u ispitivanjima, stoga je bitno poboljšanje postojećih dizajna kliničkih ispitivanja (119).

Do sada postoji nekoliko sistematskih pregleda koji su pokušali otkriti prediktore placebo odgovora u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima sindroma iritabilnog crijeva. U ispitivanju Ballou i

suradnika iz 2018. godine ispitivali su se specifični klinički prediktori odgovora na placebo u velikom uzorku bolesnika s iritabilnim crijevom i konstipacijom. Ispitivanje je bilo placebo kontrolirano i randomizirano, dvostruko slijepo te je trajalo 12 tjedana. Rezultati ovog ispitivanja su pokazali da su najjači prediktori odgovora na placebo u ženskoj populaciji rani napredak bolova u trbuhu, teži simptomi na početku ispitivanja te povećana varijabilnost u simptomima boli na početku ispitivanja. Najstalniji čimbenik visoke stope odgovora na placebo u ovom ispitivanju bio je rani izvještaj o olakšanju boli (122).

Danas se također istražuje i korištenje otvorenog placeba u ispitivanjima sindroma iritabilnog crijeva. Ispitivanje Lembo i suradnika iz 2021. godine napravljeno je kako bi se istražila učinkovitost otvorenog placeba u usporedbi s dvostruko slijepim placeboom i kontrolnom skupinom koja nije primala nikakvu terapiju kod sindroma iritabilnog crijeva. Navedeno randomizirano kliničko ispitivanje trajalo je 6 tjedana, a sudjelovale su 263 odrasle osobe. Prosječno poboljšanje simptoma bilo je značajno veće u otvorenoj placebo skupini u usporedbi s kontrolom bez liječenja, dok usporedba otvorene skupine i dvostruko-slijepo placebo skupine nisu pokazale značajne razlike u poboljšanju simptoma. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da zasljepljivanje možda i nije ključno za učinkovitost placeba te da bi u budućnosti otvorena placebo ispitivanja mogla imati važnu ulogu u liječenju bolesnika koji pate od sindroma iritabilnog crijeva (123).

Sindrom iritabilnog crijeva stanje je koje često pogađa i djecu i mlade, a najčešće je praćeno bolovima u trbuhu i probavnim smetnjama. Nurko i suradnici su 2022. godine proveli ispitivanje učinka otvorenog placeba na djecu i adolescente koji pate od funkcionalnih bolova u trbuhu ili sindroma iritabilnog crijeva. Cilj ovog ispitivanja bio je razumjeti pridonosi li otvorena primjena placeba smanjenju simptoma te može li se u budućnosti integrirati u kliničku praksu. U ispitivanju je sudjelovalo 30 ispitanika prosječne dobi 14,1 godina. Rezultati ispitivanja su pokazali da je tijekom razdoblja liječenja placeboom otvorenog tipa bol bila značajno niža u usporedbi s kontrolnim razdobljem. Takvi rezultati ukazuju da bi placebo otvorenog tipa mogao biti učinkovito liječenje djece i adolescenata s funkcionalnim bolovima u trbuhu ili sindromom iritabilnog crijeva (124).

Smjernice Europske agencije za lijekove ističu da ukoliko se smatra potrebnim koristiti kontrolnu skupinu s placebo, važno je poduzeti sve potrebne korake kako bi se osiguralo da bolesnici nisu izloženi većem riziku od minimalnog. Na primjer, može se koristiti randomizacija s nejednakom alokacijom, s manjim brojem bolesnika u placebo skupini, posebno ako postoji kontrolna aktivna terapija u istraživanju. Važno je napomenuti da bolesnici u placebo skupini neće biti lišeni terapije, jer će standardna terapija biti dostupna svim sudionicima istraživanja (125).

### 3.11 Placebo u onkološkim ispitivanjima

U randomiziranim kliničkim ispitivanjima u onkologiji korištenje placeba zamjenjuje eksperimentalni lijek u jednoj od ispitivanih skupina te omogućava lakše pojašnjavanje potencijalne koristi i nuspojava novog eksperimentalnog lijeka. Iako se u terapijskim područjima izvan onkologije placebo smatra ključnim alatom u razvoju novih lijekova u randomiziranim kliničkim ispitivanjima, u onkologiji se placebo koristi mnogo rjeđe, posebno kod bolesnika s metastatskim tumorima, zbog mišljenja da je neetično bolesniku uskratiti aktivnu terapiju (73). Etički je prihvatljivo koristiti placebo samo u slučajevima kad ne postoji standardna terapija s dokazanom učinkovitošću (126).

Tako je provedeno jedno placebo kontrolirano ispitivanje faze III sunitiniba kod bolesnika s gastrointestinalnim stromalnim tumorima koji nisu reagirali na terapiju imatinibom. Ispitanici u ovoj studiji nasumično su podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna primala sunitinib, a druga placebo. Skupina koja je primala placebo imala je mogućnost prelaska na aktivni lijek ukoliko je došlo do progresije bolesti. Usprkos pokušajima da se minimizira izloženost placebo i prilikom progresije bolesti pruži aktivni lijek, postavlja se pitanje etičnosti uporabe placebo kontrole u ovom ispitivanju. Smatra se da placebo kontrolirana ispitivanja mogu biti opravdana samo ukoliko bolesnik ima napredovalu bolest za koju ne postoji odobrena terapija ili ukoliko trenutno dostupna liječenja djeluju minimalno ili uzrokuju ozbiljne nuspojave. Također, da bi se placebo kontrolirana ispitivanja u onkologiji smatrala etičnima, bolesnici dodijeljeni placebo skupini moraju primati najbolju moguću medicinsku skrb i potporu. Nadalje, korištenje placebo kontrole može biti opravdano kako bi se umanjila pristranost u usporedbi aktivnih terapija kada preživljavanje nije ključni cilj istraživanja (73).

Chvetzoff i Tannock su 2003. godine proveli istraživanje u kojem su analizirali kako placebo utječe na bolesnike s karcinomom u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Cilj istraživanja bio je vidjeti koliko je vjerojatno da će placebo poboljšati simptome i kvalitetu života te kako će utjecati na sami tumor. Rezultati su pokazali da su postoji povezanost između placebo učinka i ublažavanja simptoma, kao što su primjerice smanjenje mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom te smanjenje bolova u odnosu na tradicionalne analgetike (89)

Umor povezan s karcinomom (CRF od engl. *cancer related fatigue*) subjektivni je osjećaj fizičkog, emocionalnog i kognitivnog umora ili iscrpljenosti povezano s karcinomom ili liječenjem karcinoma. Danas 50 do 90 % bolesnika oboljelih od raka doživljava umor, ali najviše ga doživljavaju bolesnici koji prolaze aktivnu antitumorsku kemoterapiju ili radioterapiju. U kliničkim studijama se umor povezan s karcinomom procjenjuje putem standardiziranih upitnika poput "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue" (FACIT-F) i "Brief Fatigue Inventory" (BFI) (127). Honemeyer i suradnici proveli su randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem je 74 ispitanika s CRF-om bilo randomizirano te su primali ili placebo ili uobičajenu terapiju bez maskiranja. U ovom istraživanju, ispitanici koji su primili placebo doživjeli su poboljšanje od 29 % u rezultatima umora i 39 % poboljšanje u kvaliteti života koju umor narušava. Ovakav značajan učinak placeba kod liječenja umora povezanog s karcinomom može predstavljati izazov kod istraživanja novih terapija koje bi stvarno mogle biti učinkovite (127).

Kao i kod drugih bolesti i stanja iako su se u prošlosti najčešće koristili dizajnom dvostrukog zasljepljivanja, danas postoji sve veći interes za ispitivanje efikasnosti dizajna s otvorenim placebom (128). Jedno kliničko ispitivanje vezano za istraživanje učinka otvorenog placeba na CRF proveli su Zhou i suradnici 2018. godine na četrdeset ispitanika koji su u prošlosti bolovali od neke vrste tumora. Ispitanici su randomizirani te podijeljeni u skupinu otvorenog placeba ili kontrolnu skupinu koja nije primala nikakvu terapiju. Primarni ispitivani ishod bio je promjena u CRF, a sekundarni ishodi uključivali su učestalost vježbanja, raspoloženje i kvalitetu života. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je skupina koja je primala otvoreni placebo prijavila značajna poboljšanja, dok kontrolna

skupina nije. Ovim ispitivanjem potvrđeno je da placebo poboljšava simptome CRF-a, čak i kada se primjenjuju otvoreno (129).

Kao što je već spomenuto smjernice Europske agencije za lijekove navode da nije etički prihvatljivo koristiti placebo kao kontrolu u usporednom istraživanju kod onkoloških bolesti za koje je dostupna standardna terapija. Izuzetak su slučajevi kada se istražuju kliničke koristi ispitivanog lijeka kao dodatka standardnoj terapiji. Međutim, kada se provjeravaju kliničke koristi dodatka standardnoj terapiji, poželjno je koristiti placebo u kombinaciji s standardnom terapijom kao kontrolnu skupinu, kad god je to moguće (130).

U situacijama kada se razmatra korištenje placebo kontrola u kliničkim ispitivanjima terapija za hematološke maligne bolesti i onkološke bolesti, FDA naglašava da je takav pristup uglavnom etički neprihvatljiv. Ipak, postoji nekoliko specifičnih uvjeta pod kojima se može razmotriti upotreba placebo kao što su nedostupnost alternativnih terapija, ispitivanje koje koristi adjuvantne terapije ili obogaćeni dizajn te slučajevi gdje je nadzor bolesnika standardna praksa. U tim slučajevima, sponzori ispitivanja trebaju jasno obrazložiti ovu odluku, posebno ako uključuje lažne kirurške zahvate ili invazivne metode primjene (75).

## 4. RASPRAVA

U posljednjim desetljećima, placebo učinak postao je ključna točka rasprave u medicinskoj znanosti, pružajući uvid u kompleksne interakcije između uma i tijela. Ovaj fenomen, u kojem bolesnici doživljavaju poboljšanja zbog uvjerenja da su primili učinkovito liječenje, izaziva mnoga pitanja i izazove u kontekstu kliničkih ispitivanja. Jedan od ključnih aspekata placebo učinaka proizlazi iz kompleksnih neurobioloških mehanizama, koji uključuju neurotransmitere poput endorfina, kanabinoida i dopamina, koji imaju ulogu u induciranju placebo reakcije. Aktivacija određenih područja mozga, uključujući prednji korteks, prednji inzularni korteks, rostralni anteriorni cingulatni korteks i amigdal, dodatno potvrđuje da se placebo učinak ne može jednostavno zanemariti kao imaginarni ili psihološki fenomen.

Psihološki mehanizmi, poput očekivanja i klasičnog uvjetovanja, dodatno objašnjavaju fenomen placebo učinaka. Bolesnikova svjesna očekivanja i percepcija liječenja igraju ključnu ulogu u njegovom ishodu, a kroz klasično uvjetovanje, prethodna pozitivna iskustva s pravim lijekom mogu ojačati placebo reakciju. Važno je naglasiti da placebo učinak često dovodi do poboljšanja simptoma, ali ne mijenja osnovnu patofiziologiju bolesti.

Placebo analgezija, posebno istražena u kontekstu bolova u leđima i drugih vrsta primarne boli, predstavlja značajan fenomen koji obuhvaća složene mehanizme interakcije između psihičkih faktora, očekivanja bolesnika i fizioloških procesa. Suvremena istraživanja ističu važnost konteksta u placebo odgovoru, dok genski čimbenici dodatno utječu na individualne varijacije u odgovoru na placebo.

Otvoreni placebo, kao inovativni pristup, pokazuje obećavajuće rezultate u smanjenju intenziteta boli i funkcionalne onesposobljenosti kod bolesnika s kroničnom boli u leđima. Jedna od ključnih točaka rasprave jest da placebo analgezija ima stvarne i opipljive učinke na smanjenje boli, što postavlja pitanje vrijednosti tradicionalnih liječenja u ovom tipu boli.

Klinička ispitivanja upalnih bolesti crijeva predstavljaju izazov za istraživanje novih terapija s obzirom na kompleksnost njihovog kliničkog tijeka te nemogućnost postizanja remisije. Tradicionalno su placebo kontrolirana ispitivanja bila ključna u nedostatku učinkovitih terapija, ali s porastom

odobrenih lijekova postavlja se pitanje opravdanosti korištenja placebo skupina. Unatoč dostupnosti terapija, postojeći lijekovi ne jamče uvijek potpuni uspjeh, potičući raspravu o održivosti placebo kontrola. U kontekstu sindroma iritabilnog crijeva, nedostatak jasnog razumijevanja patofiziologije te visoka stopa odgovora na placebo komplicira ocjenu stvarne učinkovitosti lijekova, što stvara potrebu za poboljšanim dizajnom kliničkih ispitivanja.

Praksa korištenja placebo razdoblja u ispitivanjima depresije, poznatog kao *Placebo Run-In*, izaziva kontroverze unutar znanstvene zajednice. Iako su neka istraživanja ukazala na nedostatak znanstvene osnove za ovu praksu, ona se i dalje koristi u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima antidepressiva. Prepoznavanje i razumijevanje kompleksnosti placebo i nocebo efekata u istraživanju depresije ključno je za daljnji napredak u razvoju terapijskih strategija i poboljšanju kvalitete skrbi za bolesnike s depresijom, a moderni dizajn nudi inovativne načine za razumijevanje farmakoloških i psiholoških komponenti odgovora na liječenje depresije. Sve veći utjecaj placebo odgovora u istraživanjima depresije stvara izazove u tumačenju rezultata i postavlja pitanje o potrebi poboljšanja metoda ispitivanja.

U ispitivanjima epilepsije fenomen pozitivnog odgovora na placebo u placebo skupinama može otežati potvrdu stvarne učinkovitosti ispitivane terapije, a mogući uzroci ovog fenomena još uvijek nisu potpuno razumljivi. Stoga je razumijevanje uloge placeba u istraživanju i liječenju epilepsije ključno za poboljšanje terapijskih strategija i pružanje optimalne skrbi bolesnicima s epilepsijom.

Iako su placebo kontrolirana ispitivanja uobičajena u drugim terapijskim područjima, u onkologiji se primjenjuju s oprezom, posebno kod metastatskih tumora. Važno je osigurati da bolesnici u placebo skupini dobivaju optimalnu medicinsku skrb, a etičnost ispitivanja ovisi o nepostojanju standardne terapije i visokom stadiju raka. Onkološka zajednica ima odgovornost osigurati etično provođenje ispitivanja s placebo, pružiti potpune informacije bolesnicima i zaštititi ih od potencijalno opasnih liječenja.

Transparentnost u vezi s upotrebom placeba ključna je za očuvanje integriteta znanstvenih istraživanja, no istodobno postavlja pitanje moguće suglasnosti bolesnika s primjenom neaktivnog liječenja.



Nedavna istraživanja o otvorenom placebo dodatno kompliciraju ovu raspravu, sugerirajući da svijest bolesnika o primjeni placeba može imati značajan učinak na smanjenje simptoma. No, ovo također postavlja pitanje moralnih aspekata, jer otvorena primjena placeba može izazvati promjene u očekivanjima bolesnika i povjerenju u medicinska istraživanja. Pogrešno shvaćanje placebo učinaka, poput Hawthorne učinaka i tendencija regresije prema sredini, naglašava potrebu za pažljivim tumačenjem rezultata kliničkih ispitivanja. Također, društveni utjecaj, osobito putem interneta, može značajno utjecati na očekivanja bolesnika i rezultate ispitivanja.

Primjena placeba kao kontrolne skupine u kliničkim ispitivanjima predstavlja kompleksnu temu koja zahtijeva duboko razmatranje etičkih pitanja. Preporuke Europske agencije za lijekove i američke Agencije za hranu i lijekove nude vrijedne smjernice o upotrebi placeba u različitim bolestima, naglašavajući potrebu za prilagođenim pristupom ovisno o vrsti bolesti i specifičnim okolnostima istraživanja.

U bolestima poput boli, depresije i epilepsije, visok placebo odgovor predstavlja izazov koji zahtijeva pažljivo planiranje i provedbu placebo kontroliranih studija kako bi se osigurala pouzdana procjena terapijskih učinaka novih lijekova. U isto vrijeme, važno je osigurati da utjecaj placeba bude minimiziran kako bi se rezultati studija pouzdano interpretirali.

S druge strane, u bolestima poput gastrointestinalnih i onkoloških bolesti, primjena placeba može biti etički sporna, osobito kada postoji već uspostavljena standardna terapija. U takvim slučajevima, smjernice sugeriraju korištenje aktivne kontrole ili pravilno obrazloženu primjenu placeba uz poštivanje strogo definiranih etičkih načela.

Važno je naglasiti da se odluka o upotrebi placeba u kliničkim ispitivanjima uvijek donosi na temelju ravnoteže između znanstvene opravdanosti istraživanja i poštivanja etičkih načela. Istraživači su pozvani na pažljivo razmatranje svih faktora i promišljenu odluku u suradnji s etičkim povjerenstvom i bolesnicima, kako bi se osigurala relevantnost i sigurnost istraživanja te poštivanje prava i dobrobiti ispitanika.

## 5. ZAKLJUČAK

Razumijevanje uloge placeba u kliničkim ispitivanjima lijekova ključno je za osiguravanje valjanosti rezultata te omogućavanje usmjerene procjene stvarnog učinka ispitivanih terapija. Etički izazovi s kojima se suočavaju placebo kontrolirana ispitivanja zahtijevaju pažljivu ravnotežu između potrebe za stjecanjem novih spoznaja i pružanja najbolje individualne skrbi svakom pojedinom bolesniku. Regulatorna tijela - Europska agencija za lijekove i Američka agencija za hranu i lijekove nude važne smjernice o primjeni placeba, ističući potrebu prilagođenog pristupa ovisno o bolesti i specifičnim okolnostima istraživanja. Sveobuhvatno razumijevanje neurobioloških, psiholoških i socijalnih aspekata placebo učinaka ključno je za unaprjeđenje kvalitete kliničkih ispitivanja i procjenu zdravstvenih intervencija u različitim terapijskim područjima. Integracija ovih saznanja u dizajn kliničkih ispitivanja omogućuje napredak u medicinskoj znanosti i pruža bolje uvide u učinkovitost terapija, čime se osigurava bolja skrb za bolesnike.

## 6. LITERATURA

1. Collier R. Legumes, lemons and streptomycin: A short history of
2. the clinical trial. *Canadian Medical Association Journal* 2009;180(1):23.
3. Cook JA. *An Introduction to Clinical Trials*. Oxford University Press; 2023, str. 1-19
4. Blease CR, Bishop FL, Kaptchuk TJ. Informed consent and clinical trials: where is the placebo effect? *British Medical Journal* 2017;356.
5. Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Placebo effect and therapeutic context: A challenge in clinical research. *Medicina Clínica (English Edition)* 2017;149(1):26–31.
6. Tavel ME. Nocebo vs Placebo Effects: Their Clinical Relevance. *The American Journal of Medicine* 2022;135(11):1296–9.
7. Kerr C e., Milne I, Kaptchuk T j. William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101(2):89.
8. De Craen AJM, Kaptchuk TJ, Tijssen JGP, Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: Historical overview. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1999;92(10):511–5.
9. Greiner T, Gold H, Cattell M, Travell J, Bakst H, Rinzler SH, i sur. A method for the evaluation of the effects of drugs on cardiac pain in patients with angina of effort: A study of khellin (Visammin). *The American Journal of Medicine* 1950;9(2):143–55.
10. Beecher HK. The Powerful Placebo. *Journal of the American Medical Association* 1955;159(17):1602–6.
11. Finniss DG. Placebo Effects: Historical and Modern Evaluation. *International Review of Neurobiology* 2018;139:1–27.
12. Evans SR. Fundamentals of clinical trial design. *Journal of Experimental Stroke & Translational Medicine* 2010;3(1):19.
13. *Understanding Clinical Trial Design: A Tutorial for Research Advocates*. Dostupno na: <https://lymphomation.org/CTTutorial.pdf>. Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
14. Schultz A, Saville BR, Marsh JA, Snelling TL. An introduction to clinical trial design. *Paediatric Respiratory Reviews* 2019;32:30–5

15. European Medicine Agency (EMA): ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials. Note for guidance on statistical principles for clinical trials. Dostupno na: <http://www.emea.eu.int>. Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
16. Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Baron R, Gastonguay MR, i sur. Research designs for proof-of-concept chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2014;155(9):1683–95.
17. Stoney CM, Johnson LL. Design of Clinical Trials and Studies. Principles and Practice of Clinical Research 2018;249–68.
18. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA): Innovation in Clinical Trial Design. A review of The Clinical Trial Design Landscape. Dostupno na: <https://www.efpia.eu/media/547507/efpia-position-paper-innovation-in-clinical-trial-design-white-paper.pdf>. Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
19. Abrahamyan L, Feldman BM, Tomlinson G, Faughnan ME, Johnson SR, Diamond IR, i sur. Alternative designs for clinical trials in rare diseases. *American Journal of Medical Genetics* 2016;172(4):313–31.
20. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. Fundamentals of clinical trials. *Fundamentals of Clinical Trials* 2015;1–550.
21. Baines G, Araklitis G, Flint R, Robinson D, Cardozo L. What affects the placebo effect? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2020;246:134–7.
22. Kirsch I. Response Expectancy as a Determinant of Experience and Behavior. *American Psychologist* 1985;40(11):1189–202.
23. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients: An empirical investigation. *Pain* 2003;105(1–2):17–25.
24. Požgain I, Požgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatria Danubina* 2014;26(2).

25. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of Neuroscience* 1999;19(1):484–94.
26. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How Placebos Change the Patient’s Brain. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(1):339–54.
27. Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, et al. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(8):857–65.
28. Kessner S, Sprenger C, Wrobel N, Wiech K, Bingel U. Effect of Oxytocin on Placebo Analgesia: A Randomized Study. *Journal of the American Medical Association* 2013;310(16):1733–5.
29. Fricchione G, Stefano GB. Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Medical Science Monitor* 2005;11(5).
30. Atlas LY, Wager TD. A meta-analysis of brain mechanisms of placebo analgesia: Consistent findings and unanswered questions. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2014;225:37–69.
31. Schienle A, Übel S, Scharmüller W. Placebo treatment can alter primary visual cortex activity and connectivity. *Neuroscience* 2014;263:125–9.
32. Hróbjartsson A. What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects? *Journal of Clinical Epidemiology* 2002;55(5):430–5.
33. Parsons HM. What Happened at Hawthorne? *Science* 1974;183(4128):922–32.
34. Whitney CW, Von Korff M. Regression to the mean in treated versus untreated chronic pain. *Pain* 1992;50(3):281–5.
35. Hróbjartsson A, Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(11):1223–9.
36. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53(8):786–92.

37. Khan A, Bomminayuni EP, Bhat A, Faucett J, Brown WA. Are the colors and shapes of current psychotropics designed to maximize the placebo response? *Psychopharmacology (Berlin)* 2010;211(1):113–22.
38. Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 2006;124(1–2):126–33.
39. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Deykin A, Wayne PM, Lasagna LC, Epstein IO, et al. Do „placebo responders“ exist? *Contemporary Clinical Trials* 2008;29(4):587–95.
40. Darragh M, Booth RJ, Consedine NS. Investigating the „placebo personality“ outside the pain paradigm. *Journal of Psychosomatic Research* 2014;76(5):414–21.
41. Enck P, Klosterhalfen S. Placebos and the Placebo Effect in Drug Trials. *Handbook of experimental pharmacology* 2019;260:399–431.
42. Enck P, Klosterhalfen S, Kruis W. Determination of placebo effect in irritable bowel syndrome. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2005;130(34–35):1934–7.
43. Shah R, Ogden J. „What’s in a face?“ The role of doctor ethnicity, age and gender in the formation of patients’ judgements: an experimental study. *Patient Education and Counseling* 2006;60(2):136–41.
44. Kobak KA, Kane JM, Thase ME, Nierenberg AA. Why do clinical trials fail? The problem of measurement error in clinical trials: time to test new paradigms? *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2007;27(1):1–5.
45. Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2015;2(3):246.
46. Weimer K, Colloca L, Enck P. Age and sex as moderators of the placebo response – an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. *Gerontology* 2015;61(2):97–108.
47. Kirsch I. Placebo effect in the treatment of depression and anxiety. *Frontiers in Psychiatry* 2019;10(407).
48. Spiller RC. Problems and challenges in the design of irritable bowel syndrome clinical trials: experience from published trials. *The American Journal of Medicine* 1999;107(5A):91–7.

49. Diener HC, Dowson AJ, Ferrari M, Nappi G, Tfelt-Hansen P. Unbalanced randomization influences placebo response: scientific versus ethical issues around the use of placebo in migraine trials. *Cephalalgia* 1999;19(8):699–700.
50. Macaluso FS, Maida M, Ventimiglia M, Renna S, Cottone M, Orlando A. Factors Affecting Clinical and Endoscopic Outcomes of Placebo Arm in Trials of Biologics and Small Molecule Drugs in Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2019;25(6):987–97.
51. Bakalos G, Zintzaras E. Drug Discontinuation in Studies Including a Switch From an Originator to a Biosimilar Monoclonal Antibody: A Systematic Literature Review. *Clinical Therapeutics* 2019;41(1):155-173.e13.
52. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and Sterility* 2018;109(6):952–63.
53. Özdemir V, Endrenyi L. Rethinking Clinical Trials and Personalized Medicine with Placebogenomics and Placebo Dose. *OMICS* 2021;25(1):1–12.
54. Kronish IM, Hampsey M, Falzon L, Konrad B, Davidson KW. Personalized (N-of-1) Trials for Depression: A Systematic Review. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2018;38(3):218.
55. Schoenfeld DA, Finkelstein DM, Macklin E, Zach N, Ennist DL, Taylor AA, et al. Design and analysis of a clinical trial using previous trials as historical control. *Clinical Trials* 2019;16(5):531–8.
56. Desai JR, Bowen EA, Danielson MM, Allam RR, Cantor MN. Creation and implementation of a historical controls database from randomized clinical trials. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2013; 20(e1):e162–8.
57. Annoni M. The Ethics of Placebo Effects in Clinical Practice and Research. *International Review of Neurobiology* 2018;139:463–84.
58. Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG. Prescribing “placebo treatments”: results of national survey of US internists and rheumatologists. *British Medical Journal* 2008;337(7678):1097–100.

59. Fässler M, Meissner K, Schneider A, Linde K. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice - a systematic review of empirical studies. *BioMed Central Medicine* 2010;8(1):1–10.
60. Annoni M, Miller FG. Placebos in clinical practice: an ethical overview. *Douleur et Analgésie* 2014;27(4):215–20.
61. Faden RR, Beauchamp TL. *ur A history and theory of informed consent*. Oxford University Press; 1986, str. 7-8.
62. Coggon J, Miola J. *Autonomy, Liberty, And Medical Decision-Making*. *Cambridge Law Journal* 2011;70(3):523.
63. Pellegrino, ED. Trust and distrust in professional ethics. U: Pellegrino ED, Veatch RM, Langan JP. *ur. Ethics, trust and the professions. Philosophical and cultural aspects*. Georgetown University Press; 1991, str. 69–89.
64. Foddy B. *A Duty to Deceive: Placebos in Clinical Practice*. *The American Journal of Bioethics* 2009;9(12):4–12.
65. American Medical Association's Code: Use of Placebo in Clinical Practice. Dostupno na: <https://code-medical-ethics.ama-assn.org/ethics-opinions/use-placebo-clinical-practice>
66. Stoessl AJ. Deception and the ethics of placebo. *International Review of Neurobiology* 2020;153:147–63.
67. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, i sur. Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. *Public Library of Science One* 2010;5(12):e15591.
68. Shaw DM. Prescribing placebos ethically: the appeal of negatively informed consent. *Journal of Medical Ethics* 2009;35(2):97–9.
69. Gifford F. *The Conflict Between Randomized Clinical Trials and the Therapeutic Obligation*. *The Journal of Medicine and Philosophy: A Forum for Bioethics and Philosophy of Medicine* 1986;11(4):347–66.
70. Freedman B. *Equipoise and the ethics of clinical research*. *The New England Journal of Medicine* 1987;317(3):141–5.



71. Miller FG. The Ethics of Placebo-Controlled Trials. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* 2008;261–72.
72. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Annals of Internal Medicine* 2000;133(6):455–63.
73. The World Medical Association (WMA): Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Dostupno na: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
74. Daugherty CK, Ratain MJ, Emanuel EJ, Farrell AT, Schilsky RL. Ethical, scientific, and regulatory perspectives regarding the use of placebos in cancer clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(8):1371–8.
75. Feldman HA, Feldman JA, Miller CC, Walsh G, Tyson JE. Informed Consent for Placebo-Controlled Trials: Do Ethics and Science Conflict? *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics* 2022;44(5):42.
76. Food and Drug Administration (FDA): Placebos and Blinding in Randomized Controlled Cancer Clinical Trials for Drug and Biological Products Guidance for Industry. Dostupno na: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/placebos-and-blinding-randomized-controlled-cancer-clinical-trials-drug-and-biological-products>. Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
77. European Medicines Agency (EMA): ICH Topic E 10. Choice of Control Group in Clinical Trials. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf). Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
78. Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 2013;154(4):511–4.
79. Murray CJL, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, i sur. The State of US Health, 1990-2010: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *The Journal of the American Medical Association* 2013;310(6):591.

80. Carville S, Constanti M, Kosky N, Stannard C, Wilkinson C. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: summary of NICE guidance. *British Medical Journal* 2021;373:n895.
81. Kirsch I. The placebo effect revisited: lessons learned to date. *Complementary Therapies in Medicine* 2013;21(2):102–4.
82. Evers AWM, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, i sur. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2018;87(4):204.
83. Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 1984;312(5996):755–6.
84. Amanzio M, Benedetti F, Porro CA, Palermo S, Cauda F. Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. *Human Brain Mapping* 2013;34(3):738–52.
85. Ackerman JM, Nocera CC, Bargh JA. Incidental Haptic Sensations Influence Social Judgments and Decisions. *Science* 2010;328(5986):1712.
86. Aslaksen PM, Forsberg JT, Gjerstad J. The opioid receptor mu 1 (OPRM1) rs1799971 and catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 as genetic markers for placebo analgesia. *Pain* 2018;159(12):2585–92.
87. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CWC, Day RO, i sur. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *The British Medical Journal* 2015;350:h1225
88. Charron J, Rainville P, Marchand S. Direct comparison of placebo effects on clinical and experimental pain. *The Clinical Journal of Pain* 2006;22(2):204–11.
89. Moertel C, Taylor W, Roth A, Tyce F. Who responds to sugar pills? *Mayo Clinic Proceedings* 1976;51(2):96–100.
90. Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(1):19–29.

91. Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Hellmann A, Bingel U. Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2019;160(12):2891–7.
92. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-first-version_en.pdf). Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
93. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disorders* 2019;21(4):319–29.
94. Goldenholz DM, Goldenholz SR. Placebo in epilepsy. *International Review of Neurobiology* 2020;153:231–66.
95. Perucca E. What clinical trial designs have been used to test antiepileptic drugs and do we need to change them? *Epileptic Disorders* 2012;14(2):124–31.
96. Goldenholz DM, Moss R, Scott J, Auh S, Theodore WH. Confusing placebo effect with natural history in epilepsy: A big data approach. *Annals of Neurology* 2015;78(3):329–36.
97. Rheims S, Cucherat M, Arzimanoglou A, Ryvlin P. Greater Response to Placebo in Children Than in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis in Drug-Resistant Partial Epilepsy. *Public Library of Science Medicine* 2008;5(8):e166.
98. Goldenholz DM, Goldenholz SR. Response to placebo in clinical epilepsy trials—Old ideas and new insights. *Epilepsy Research* 2016;122:15–25.
99. Guekht AB, Korczyn AD, Bondareva IB, Gusev EI. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior* 2010;17(1):64–9.
100. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf). Pristupljeno: 11. lipnja 2024.

101. Scott AJ, Sharpe L, Quinn V, Colagiuri B. Association of Single-blind Placebo Run-in Periods With the Placebo Response in Randomized Clinical Trials of Antidepressants: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association Psychiatry* 2022;79(1):42–9.
102. Trivedi MH, Rush J. Does a placebo run-in or a placebo treatment cell affect the efficacy of antidepressant medications? *Neuropsychopharmacology* 1994;11(1):33–43.
103. Lee S, Walker JR, Jakul L, Sexton K. Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized clinical trials? A meta-analytic evaluation. *Depression and Anxiety* 2004;19(1):10–9.
104. Jakovljević M. The placebo-nocebo response in patients with depression: do we need to reconsider our treatment approach and clinical trial designs? *Psychiatria Danubina* 2014;26(2).
105. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews Drug Discovery* 2013;12(3):191–204.
106. Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *American Journal of Psychiatry* 2013;170(7):723–33.
107. Mora MS, Nestoriuc Y, Rief W. Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 2011;366(1572):1879–88.
108. Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *American Journal of Psychiatry* 2013;170(7):723–33.
109. Jakovljević M. How to increase treatment effectiveness and efficiency in psychiatry: Creative psychopharmacotherapy: Part 2: Creating favorable treatment context and fostering patients' creativity. *Psychiatria Danubina* 2013;25(3):274–9.
110. Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. Nocebo in clinical trials for depression: a meta-analysis. *Psychiatry Research* 2014;215(1):82–6.
111. Kirsch I. Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Frontiers in Psychiatry* 2019;10:407.
112. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. Dostupno na:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression-revision-3_en.pdf). Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
113. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine* 2009;361(21):2066.
114. Lasa JS, Zubiaurre I, Rausch A, Olivera P. Placebo use in the context of inflammatory bowel disease clinical trials. *Arquivos de Gastroenterologia* 2020;57(1):87–90.
115. Estevinho MM, Afonso J, Rosa I, Lago P, Trindade E, Correia L, i sur. Placebo Effect on the Health-related Quality of Life of Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review With Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018;12(10):1232–44.
116. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389(10080):1741–55.
117. Coskun M, Steenholdt C, de Boer NK, Nielsen OH. Pharmacology and Optimization of Thiopurines and Methotrexate in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Pharmacokinetics* 2016;55(3):257–74.
118. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JWD, i sur. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6(12):1370–7.
119. Jairath V, Zou GY, Parker CE, Macdonald JK, Alameel T, Al Beshir M, i sur. Placebo response and remission rates in randomised trials of induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;9(9):CD01157
120. Barberio B, Savarino EV, Black CJ, Ford AC. Placebo Response Rates in Trials of Licensed Drugs for Irritable Bowel Syndrome With Constipation or Diarrhea: Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20(5):e923–44.
121. Shah E, Pimentel M. Placebo Effect in Clinical Trial Design for Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2014;20(2):163.

122. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *The American Journal of Gastroenterology* 2001;96(5):1340–9.
123. Ballou S, Beath A, Kaptchuk TJ, Hirsch W, Sommers T, Nee J, i sur. Factors Associated With Response to Placebo in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Constipation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16(11):1738.
124. Lembo A, Kelley JM, Nee J, Ballou S, Iturrino J, Cheng V, i sur. Open-label placebo vs double-blind placebo for irritable bowel syndrome: A randomized clinical trial. *Pain* 2021;162(9):2428–35.
125. Nurko S, Saps M, Kossowsky J, Zion SR, Di Lorenzo C, Vaz K, i sur. Effect of Open-label Placebo on Children and Adolescents With Functional Abdominal Pain or Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association Pediatrics* 2022;176(4):349–56.
126. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf). Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
127. West H, Naqash AR. Why Are Randomization and Placebos Included in Many Cancer Trials? *Journal of the American Medical Association Oncology* 2021;7(7):1080–1080.
128. Junior PNA, Barreto CMN, de Iracema Gomes Cubero D, del Giglio A. The efficacy of placebo for the treatment of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020;28(4):1755–64.
129. Kushnir I, Clemons M, Fergusson D, Bossé D, Reaume MN. Attitudes towards open-label versus placebo-control designs in oncology randomized trials: A survey of medical oncologists. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2022;28(3):495–9
130. Zhou ES, Hall KT, Michaud AL, Blackmon JE, Partridge AH, Recklitis CJ. Open-label placebo reduces fatigue in cancer survivors: a randomized trial. *Support Care Cancer* 2019;27(6):2179–87.

131. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf).

Pristupljeno: 11. lipnja 2024.