



EFEKT PLACEBA A NOCEBA: VÝZNAM OČAKÁVANIA VÝSLEDKOV LIEČBY A VÝZNAM VZŤAHU MEDZI PACIENTOM A LEKÁROM K VÝSLEDKOM LIEČBY

Preložila: MUDr. Daniela Ogurčáková

Náš život je určený očakávaniami, ktoré kolíšu medzi nádejou a strachom, ale to, aké pozitívne alebo negatívne sú tieto očakávania, do veľkej miery závisí od skúseností, ktoré sme zažili a pamätáme si ich, ako aj od kontextu, v ktorom sa objavujú. Týka sa to všetkých oblastí života, vrátane medicíny, a práve tieto očakávania a predchádzajúce skúsenosti si pacienti odnášajú so sebou, keď idú k lekárovi alebo terapeutovi.

Nasledujúci informačný list vysvetlí, ako náš mozog a telo reagujú na účinky placebo a noceba, ako môžu očakávania modulovať výsledky bolesti a analgetickej liečby a akú úlohu v tomto smere zohráva vzťah medzi pacientom a lekárom.

Čo sú placebo a nocebo účinky a ako prispievajú k aktívnej farmakologickej liečbe?

Placebo efekt je pozitívna fyzická alebo psychická zmena, ku ktorej dochádza po užití lieku bez aktívnej zložky, ako je cukrová tabletká, alebo po falošnej liečbe, akou je simulovaná operácia. Pokiaľ ide o bolesť, tieto účinky sa nazývajú placebo analgédia alebo hypoalgédia, t. j. úľava od bolesti [1].

Tieto placebo efekty sú poháňané pozitívnym očakávaním, ktoré máme v súvislosti s liečbou [2]. Dôležité je, že pozitívne očakávania môžu tiež podstatne modulovať účinnosť a znášanlivosť konvenčne predpisovanej, skutočne účinnej (napr. farmakologicky aktívnych) liečby.



IASP 2022

GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice

FACT SHEET

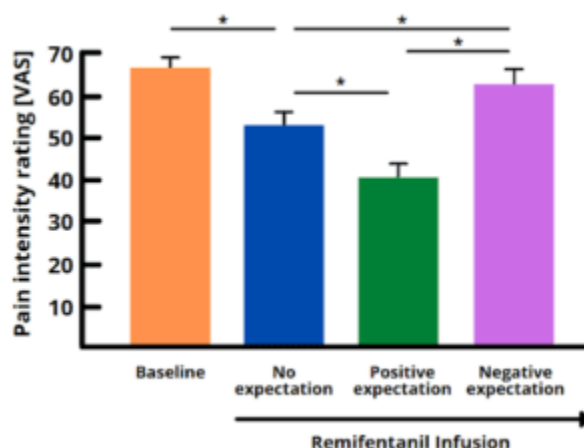


Napríklad by sme mohli dobre reagovať na určitý liek proti bolesti, pretože si pamätáme, že nám v minulosti uľavil od bolesti chrbta (pozri obrázok 2, kde je prehľad faktorov ovplyvňujúcich účinky placebo a noceba).

Na druhej strane, liečba môže byť ovplyvnená aj negatívnymi očakávaniami, nazývanými nocebo efekty [1]. Ak pacient napríklad zistí, že niekto, koho pozná, zle znáša liek, ten istý liek bude pravdepodobne menej účinný alebo spôsobí u tohto pacienta vedľajšie účinky. Toto sa nazýva nocebo hyperalgézia, t.j. zhoršenie bolesti.

Silné analgetikum remifentanil je veľmi pôsobivým príkladom očakávaných účinkov (pozri obrázok 1). Pozitívne očakávania liečby spôsobili, že bola dvakrát účinnejšia pri zmierňovaní bolesti, zatiaľ čo negatívne očakávania spolu s obavami, že sa bolesť môže zhoršiť, zabezpečili, že stratí svoj účinok [3]. Takéto modulačné účinky očakávania boli tiež preukázané pri mnohých iných liekoch. Účinky očakávania môžu tiež urýchliť hojenie po operácii, manuálnej terapii a psychologických intervenciách.

Obrázok č.1



Vyššie uvedený stĺpcový graf ukazuje účinnosť silného analgetika remifentanilu u pacientov s rôznymi očakávaniami, ktorým boli aplikované stimuly tepelnej bolesti. Jeho účinok na hodnotenie intenzity bolesti sa môže značne líšiť v závislosti od toho, či pacient dostane infúziu remifentanilu bez očakávani (modrá), pozitívnych očakávani (zelená)



alebo negatívnych očakávaní (fialová) od lieku. Pozitívne, analgetické očakávania ju zefektívňujú, zatiaľ čo negatívne, hyperalgetické očakávania môžu zvrátiť jej účinok, ako keby pacient neužíval vôbec žiadne lieky. Tento obrázok vytvorili autori informačného listu použitím bezplatných návrhov v Canva (<https://www.canva.com/>), ale je založený na obrázku z [2]. * označujú významné rozdiely medzi priemernými hodnoteniami intenzity bolesti dvoch stavov. VAS = vizuálna analógová stupnica.

V niektorých prípadoch dokonca dochádza k placebo efektu, keď pacienti vedia, že užívajú tabletku bez aktívnej zložky, takzvané „open-label placebos“ [4]. Sú oblasťou živého prebiehajúceho výskumu, ale prvé dôkazy podporujú názor, že môžu podporiť liečbu a hojenie v kombinácii so zavedenými a osvedčenými zlatými štandardmi liečby [5]. Interakcie medzi pacientom a poskytovateľom sa považujú len za jeden z mnohých faktorov, ktoré prispievajú k ich úspešnej aplikácii.

Čo sa deje v mozgu a tele počas účinkov placebo a noceba?

Účinky očakávania nie sú náhodné, ale sú založené na komplexných psychoneurobiologických procesoch v mozgu [6]. Ukázalo sa, že jednoduché presvedčenie, že určitá liečba je účinná, aktivuje v tele mechanizmy, ktoré zlepšujú výsledok liečby. Dá sa to opísať ako druh „internej lekárne“.

Zobrazovacie techniky ukazujú, že počas tohto procesu sa aktivujú určité oblasti mozgu, napr. systémy úľavy od bolesti. Ak pacient očakáva, že liečba zmierni bolesť, v mozgu sa uvoľnia látky na zmiernenie bolesti nazývané endogénne opioidy, ktoré môžu dokonca zmeniť ďalší prenos stimulu bolesti v mieche. Účinky placebo a noceba sa teda neobmedzujú len na subjektívne pocity a symptómy, akými sú bolesť alebo nálada. Môžu ovplyvniť mnohé fyziologické procesy od dýchania a trávenia až po imunitný systém [7].



Ako môžeme využiť účinky pozitívneho a negatívneho očakávania (známych ako placebo a nocebo) na zlepšenie liečby?

V klinickej praxi by sa mala systematicky využívať sila očakávania na maximalizáciu účinnosti a znášanlivosti liečby, ako aj súladu pacientov s dodržiavaním predpísaných liečebných režimov [8].

Ale ako sa to dá urobiť?

Očakávania, ktoré pacient vyvíja, sú modulované rôznymi faktormi, napríklad tým, čo hovorí lekár, čomu pacient verí, čo si pamätá alebo čo pozoruje, ako aj tým, ako pacient vo všeobecnosti reaguje na liečbu (pozri obrázok 2). Zdravotníci tu majú šancu zásadným spôsobom ovplyvniť spôsob, akým pacient o liečbe rozmýšľa, keď odchádza z ambulancie alebo z nemocnice.

V tomto ohľade je silným modulátorom najmä interakcia medzi pacientom a lekárom: Komunikácia ovplyvňuje, či a ako dobre lieky fungujú a ako dobre sú tolerované.

Pacienti, ktorí sú o liečbe presvedčení, z nej zvyčajne profitujú viac. Preto je dôležité, aby si lekári našli čas na vybudovanie dôvery a vysvetlenie cieľov a prínosov liečby. Rovnako kľúčovú úlohu zohráva práve spôsob, akým lekár niečo formuluje. Môžete buď pacientovi povedať, že „10 % ľudí má vedľajšie účinky“ alebo „90 % ľudí veľmi dobre znáša liek“. Nie je to o zadržiavaní alebo presýtení informácií, ale o ich zdieľaní spôsobom, vďaka ktorému sú pacienti menej znepokojení. Ako lekár, fyzioterapeut alebo sestra informuje pacienta o liečbe? Aké sú ich presné slová? Aké dôležité sú gestá a mimika? Tabuľka 1 sumarizuje niektoré zo stratégií, ktorým môžu lekári a zdravotnícki pracovníci venovať pozornosť pri interakcii s pacientmi a komunikácii o liečbe.



IASP 2022

GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice

FACT SHEET



Obrázok 2: Očakávania pacientov

Verbálne



návrhy

Čo nám o liečbe hovoria
napríklad lekári, zdravotníci a
iní, aké má vedľajšie účinky.



Učenie a pamäť

Naše poznatky a minulé
skúsenosti o rovnakej alebo
podobnej liečbe, napríklad
či predtým fungovala dobre.



Kontextové faktory

Čo sa stane v našom
prostredí v súvislosti s
liečbou napr. aký
priateľský je k nám
lekár.

Osobnosť

Naše gény čiastočne určujú,
ako reagujeme na liečbu,
napríklad akí optimistickí
vs. úzkostliví sme vo
všeobecnosti.



Obrázok 2: Očakávania pacientov o určitej liečbe sú formované rôznymi faktormi, ako sú verbálne návrhy lekárov a zdravotníckych pracovníkov, kontext, v ktorom sa informácie o liečbe komunikujú, vlastné znalosti, presvedčenia a minulé skúsenosti s určitými liekmi a liečby a svoje dispozičné črty. Tento obrázok vytvorili autori informačného listu pomocou bezplatných návrhov v Canva (<https://www.canva.com/>).

Stratégie pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov na menežovanie očakávaní pacientov.

- Pri interakcii s pacientmi používajte autentický a empatický komunikačný štýl. Venujte pozornosť tomu, ako liečbu prezentujete a komunikujete, napríklad svoj vzhľad, gestá, mimiku a poskytnuté verbálne informácie.
- Pravidelne vyhodnocujte a menežujte pacientove úzkosti, obavy, presvedčenia, predchádzajúce znalosti a pozitívne vs. negatívne očakávania liečby, napríklad prostredníctvom štandardizovaných dotazníkov vo viacerých časových bodoch.
- Poskytnite primerané informácie o chorobe, diagnóze a liečbe v závislosti od existujúcich očakávaní jednotlivca a realistických scenárov výsledku.
- Po poskytnutí informácií o liečbe dávajte proaktívne kontrolné otázky, aby ste predišli negatívnym predsudkom a nedorozumeniam (napríklad požiadajte pacientov, aby zhrnuli poskytnuté informácie).
- Poskytnite „otvorenú“ medikáciu, t. j. uistite sa, že pacienti sú riadne informovaní o charaktere liečby, jej mechanizme a zamýšľanom účinku (napríklad analgetický účinok lieku).
- Maximalizujte pozitívne a minimalizujte negatívne súvislosti medzi terapeutickou intervenciou a kontextovými faktormi (napríklad prostredím, v ktorom sa liečba podáva).
- Optimalizujte očakávanie liečby a očakávanie nepriaznivých účinkov, ale vyhýbajte sa porušovaniu očakávaní, napríklad pacient očakáva, že liečba bude fungovať lepšie, ako v skutočnosti bude.



IASP 2022

GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice

FACT SHEET



- Vyvážte prezentáciu požadovaných a nepriaznivých účinkov liečby a pozitívne preformulujte informácie o vedľajších účinkoch, aby ste minimalizovali účinky noceba.
- Paciebtov naučte a trénujte stratégie, aby sa vyrovnali s možnými nepriaznivými účinkami.
- Odvolávajú sa na webové, štandardizované informačné systémy, ktoré poskytujú informácie založené na dôkazoch, namiesto neoverených komentárov zvyšujúcich úzkosť.
- Zlepšiť dizajn, úpravu a obsah letákov s liekmi vrátane mechanizmov a cielených účinkov liekov, napríklad použitím laického jazyka a prezentácie pravdepodobnosti orientovanej na pacienta (grafické namiesto číselných).
- Aktívne zvládajte negatívne očakávania a presadzujte pozitívne očakávania týkajúce sa liečby, napríklad výberom určitého liečebného režimu pred iným v závislosti od skúseností pacienta.
- Využite učenie pozorovaním, napr. peer-to-peer koučing, oznamujte pozitívne výsledky predchádzajúcim pacientom alebo videoklipy s pacientmi dobre reagujúcimi na analgetickú liečbu.
- Poskytnite multisenzorické liečebné podnety (napr. vizuálne, čuchové, chuťové) spojené s aktívnou medikáciou pre ďalšie procesy u pacienta.

Tabuľka (v použitej literatúre) ukazuje niektoré zo stratégií, ktorým môžu lekári a zdravotnícki pracovníci venovať pozornosť, keď sa snažia podporovať pozitívne očakávania (vedúce k placebo efektom) a vyhýbať sa negatívnym očakávaniám (vedúce k nocebo efektom). Túto tabuľku vytvorili autori informačného listu, ale na základe informácií v [2].

Výzvy a budúce smerovanie

Dôležité sú najmä individuálne očakávania a skúsenosti pacientov. V budúcnosti by im mali zdravotnícki pracovníci venovať väčšiu pozornosť pri výbere a komunikácii liečby [9]. Cieľom



musí byť, aby pacienti začali liečbu s pozitívnymi očakávaniami a aby sa vyhli negatívnym očakávaniam. Tieto „predvolené“ nastavenia očakávaní môžu znížiť požadovanú dávku lieku a tým minimalizovať riziko vedľajších účinkov.

Tieto zistenia sú zaujímavé aj pre farmaceutický priemysel pri vývoji nových liečebných prístupov, a to sa týka aktívnych zložiek, formy podávania (napr. tabletky, krém alebo injekcia), dávkovania a informácií pre pacienta.

Účinky placebo a noceba fungujú, ale individuálna odpoveď sa líši v závislosti od symptómov, stavu choroby, liečby a faktorov zameraných na človeka, ako je genetika a osobnosť. Niektorí ľudia sú vo svojej podstate optimistickí a otvorení, iní sú viac úzkostliví a skeptickí. Okrem toho sa očakávania môžu líšiť v závislosti od existujúceho stavu, napríklad ak osoba pociťuje chronickú alebo akútnu bolesť. Lekári a klinickí lekári by preto mohli venovať väčšiu pozornosť charakteristikám jednotlivých pacientov predtým, ako navodia určité očakávania o liečbe, či už pozitívne alebo negatívne [10]. Očakávania by mali byť vždy prispôbené individuálnemu pacientovi a jeho anamnéze.

Súčasný výskumný úsilie sa zameriava na identifikáciu psychologických a neurobiologických faktorov, ktoré umožňujú predpovedanie a individuálne prispôbené využitie očakávaných účinkov na optimalizáciu výsledkov liečby personalizovaným spôsobom [2]. Takéto stratégie môžu zabrániť alebo znížiť záťaž nežiaducich vedľajších účinkov a nesprávneho použitia analgetík, najmä opioidov.

POĎAKOVANIE

Tento informačný list bol inšpirovaný a podporený SFB/TRR 289 Treatment Expectation financovaným Nemeckou výskumnou nadáciou (ID projektu 422744262). Pre záujemcov nájdete na www.treatment-expectation.de.



Literatúra:

- [1] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020;382(6):551-561.
- [2] Bingel, U. Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome, *Pain* 2020;161:18-56.
- [3] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuirheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science Transl Med* (3)70:70ra11.
- [4] Belcher AM, Cole TO, Greenblatt AD, Hoag SW, Epstein DH, Wagner M, Billing AS, Massey E, Hamilton KR, Kozak ZK, Welsh CJ, Weintraub E, Wickwire EM, Wish ED, Kaptchuk TJ, Colloca L. Open-label dose-extending placebos for opioid use disorder: a protocol for a randomised controlled clinical trial with methadone treatment. *BMJ Open* 2019;9(6):e026601.
- [5] von Wernsdorff M, Loefer M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):1736. *Sci Rep.* 2021;11(1):3855.
- [6] Petrie KJ, Rief W. Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annual review of psychology* 2019;70:599-625.
- [7] Skyt I, Lunde SJ, Baastrup C, Svensson P, Jensen TS, Vase L. Neurotransmitter systems involved in placebo and nocebo effects in healthy participants and patients with chronic pain: a systematic review. *Pain* 2020;161(1):11-23.
- [8] Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(3):191-201.
- [9] Crum A, Zuckerman B. Changing Mindsets to Enhance Treatment Effectiveness. *Jama* 2017;317(20):2063- 2066.
- [10] Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* 2015;67(3):697-730.

Autori:

- Helena Hartmann: Social, Cognitive and Affective Neuroscience Unit, Department of Cognition, Emotion and Methods, Faculty of Psychology, University of Vienna, Vienna, Austria and Social Brain Laboratory, Netherlands Institute for Neuroscience, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, Netherlands
- Ulrike Bingel: Clinical Neurosciences, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Essen, Germany