

Placebo i nocebo. Próba integracji

Przemysław Babel*

Instytut Psychologii Uniwersytetu Jagiellońskiego

PLACEBO NAD NOCEBO. AN ATTEMPT TO INTEGRATE THE TERMS

Abstract. The aim of the paper is to define the main terms from the field of the research on placebo and their relationships. Included are placebo, the placebo effect, the opposite placebo effect, the nocebo effect, the placebo side effect and the nocebo side effect. Presented is the integration of these terms into the coherent system of possible effects of placebo. In order to determine which effect occurs suggested are three objective and observable bipolar criteria: the outcome (positive vs. negative), the place in other effects of placebo (main vs. side), and the relationship between the effect of placebo and the action of the active therapy (consistent vs. not consistent with the action of the active therapy). Proposed system predicts eight possible effects of placebo. Five of them correspond to the main terms from the field of the research on placebo. The remaining three are new and require further research.

Dziedzina badań nad placebo jest stosunkowo młoda. Za początek naukowego zainteresowania placebo przyjmuje się rok 1945, kiedy to ukazał się pierwszy artykuł poświęcony wyłącznie placebo i z placebo w tytule (Pepper, 1945). Mimo to problematyka ta doczekała się już chaosu terminologicznego. Wielość i różnorodność ujęć placebo doprowadziły do sytuacji, w której dla sporej liczby badaczy placebo jest równoznaczne z efektem placebo, odwrotny efekt placebo jest synonimem efektu nocebo, a nocebo to przeciwieństwo efektu placebo lub efekt uboczny jego działania.

Celem niniejszego artykułu jest uporządkowanie i doprecyzowanie terminów z dziedziny badań nad placebo, określenie ich wzajemnych związków oraz próba ich integracji.

* Adres do korespondencji: Instytut Psychologii, Uniwersytet Jagielloński, al. Mickiewicza 3, 31-120 Kraków; e-mail: przemek@apple.phils.uj.edu.pl

PLACEBO

Słowo „placebo” pochodzi z łaciny i znaczy „będę się podobać”. Najczęściej spotykaną wśród laików i zarazem najkrótszą odpowiedzią na pytanie, co to jest placebo, stanowi stwierdzenie, że placebo to nieaktywny farmakologicznie środek, czyli najczęściej tabletką z cukru. Niektórzy dodają jeszcze, że placebo wykorzystuje się do oceny skuteczności nowych leków. Podobną odpowiedź można uzyskać, odwołując się do polskich słowników, encyklopedii i leksykonów (Bąbel, 2001). Zawarte w nich definicje są bardzo do siebie podobne, a najczęściej pojawia się wśród nich stwierdzenie, że placebo to „środek, specyfik nie mający wartości farmakologicznej, obojętny dla organizmu, o postaci identycznej z lekiem, podawany pacjentom w celach psychoterapeutycznych; stosowany także w badaniach kontrolnych nad działaniem nowych leków” (*Słownik wyrazów obcych PWN*, 1991, s. 666-667).

Zarówno odpowiedź laika, jak i definicje spotykane w literaturze nie wyczerpują znaczenia terminu placebo, a przy okazji zawierają informacje nieprawdziwe. Po pierwsze, placebo nie musi być substancją nieczynną farmakologicznie. Wystarczy, żeby wywoływała ona skutki inne niż wynikałoby to z jej działania farmakologicznego (tzw. aktywne placebo). Dobry przykład stanowi tutaj stosowanie antybiotyków w leczeniu grypy, wywoływanej przez wirusy, a nie przez bakterie. Placebo to także czynny farmakologicznie środek, ale podawany w zbyt małych dawkach, by mógł zadziałać jego aktywny składnik (tzw. nieczyste placebo). Po drugie, placebo to nie tylko lek. Również określone zabiegi lub procedury, w tym pozorowana operacja, wykorzystywanie wyłączonych urządzeń, a nawet samo badanie i diagnoza, mogą być w istocie placebo. Placebo to również kawa bezkofeinowa, papieros beznikotynowy, substancja podawana jako alkohol lub narkotyk. Nazwą placebo określa się także procedury psychoterapeutyczne oparte na zastosowaniu jedynie czynników niespecyficznych, określanymi jako tzw. czynniki wspólne (ang. *common factors*) dla różnych terapii. O placebo możemy mówić nawet wtedy, gdy żaden środek, urządzenie ani procedura nie są wykorzystywane – funkcję placebo może pełnić np. osoba lekarza lub terapeuty. Po trzecie, wszystkie aktywne środki, urządzenia i procedury zawierają składnik placebo, gdyż ich skuteczność zależy nie tylko od ich działania specyficznego, ale i od okoliczności towarzyszących ich stosowaniu, np. formy (zastrzyk, kapsułka, tabletką, pigułka, płyn), wielkości i koloru, miejsca, kontekstu i otoczenia, a także wiedzy, nastawienia i zachowania personelu oraz relacji między personelem a pacjentem. Szczególnie istotne są informacje przekazywane pacjentowi – mogą one potęgować działanie aktywnej substancji, ale mogą je również osłabiać, znosić, a nawet odwracać.

Problemy ze zdefiniowaniem pojęcia placebo mają nie tylko autorzy polskich słowników, encyklopedii i leksykonów, ale również anglojęzycznych. Jednak proponowane przez tych ostatnich definicje – w odróżnieniu od bardzo podobnych do siebie polskich – zadziwiają zarówno liczbą, jak i różnorodnością (Shapiro, 1964; 1968). Zresztą nawet wśród badaczy zajmujących się proble-

matyką placebo nie ma zgody odnośnie do definicji przedmiotu ich badań – niektórzy twierdzą wręcz, że pojęcie „placebo” nie może być zdefiniowane w jednoznaczny i logicznie spójny sposób, a wszelkie próby w tym zakresie prowadzą do sprzeczności (Gøtzsche, 1994). Również w przypadku definicji autorstwa badaczy problematyki placebo występuje ogromna wielość i różnorodność proponowanych rozwiązań (Shapiro, 1964a; 1968). Nie ma tu miejsca na omawianie ich wszystkich. Warto jednak przyjrzeć się dwóm najczęściej cytowanym spośród nich.

Chcąc objąć pełny zakres pojęcia, Shapiro (1963; 1964a; 1964b; 1968; 1970) zaproponował szeroką definicję placebo. Zgodnie z jej najczęściej cytowaną wersją (Shapiro, Morris, 1978):

„1. Placebo jest definiowane jako jakakolwiek terapia lub jej element zastosowany w sposób zamierzony ze względu na jego niespecyficzny, psychologiczny lub psychofizjologiczny efekt, albo ze względu na jego przypuszczalny efekt specyficzny, ale bez specyficznego działania dla leczonego schorzenia.

2. Placebo, stosowane kontrolnie w badaniach eksperymentalnych, jest definiowane jako substancja lub procedura bez specyficznego działania dla badanego schorzenia.

3. Efekt placebo jest definiowany jako psychologiczny lub psychofizjologiczny efekt wywoływany przez placebo” (s. 371).

Należy podkreślić, że definicja ta obejmuje placebo stosowane jako: terapię, składnik aktywnej terapii oraz kontrolny element badań. Użyte w niej określenie „terapia” pozwala na objęcie nią różnorodnych form placebo: zarówno substancji, jak i procedur, w tym psychoterapii. Uwzględnienie w definicji placebo jako składnika aktywnej terapii umożliwia objęcie nią okoliczności towarzyszących stosowaniu aktywnych substancji lub metod. Poza tym definicja ta obejmuje także skutki wywoływane przez placebo w postaci efektu placebo. Nie spotkała się ona jednak z powszechną akceptacją (Grünbaum, 1985).

Rozwiązaniem sporów definicyjnych miała być propozycja Grünbauma (1981; 1985), aby jako placebo określać terapię, której efekt nie jest uzależniony od czynników wynikających z jej założeń teoretycznych, określanych jako istotne (*characteristic*) składniki terapii, lecz od czynników nieistotnych (*incidental*) z punktu widzenia teorii. Definicja ta stała się przedmiotem krytyki (Borkovec, 1985; Brody, 1985; Lundh, 1987). Zgodnie z nią mianem placebo określać należy także aktywną (i skuteczną) terapię, ale opracowaną na podstawie błędnych założeń teoretycznych!

W polskiej literaturze naukowej poświęconej problematyce placebo znaleźć można tylko jedną, ale wartą uwagi propozycję definicyjną sformułowaną przez Dolińską (1995), którą określa ona jako definicję operacyjną. Według tej autorki „placebo to metoda postępowania terapeutycznego bądź badawczego, której skuteczność nie zależy od jej specyficznych, określonych właściwości, a od zmiennych towarzyszących jej stosowaniu. Manipulacja zmiennymi towarzyszącymi podawaniu placebo prowadzić może do zmian skuteczności jego działania, tak pozytywnych, jak negatywnych (s. 52)”.

Podobnie jak definicja Shapiro (Shapiro, Morris, 1978), propozycja Dolińskiej (1995) ujmuje pojęcie placebo bardzo szeroko: uwzględnia zarówno terapeutyczne, jak i badawcze zastosowanie placebo; zwraca uwagę, że skuteczność placebo zależy od zmiennych towarzyszących jego stosowaniu. Dodatkowo Dolińska podkreśla, że od zmiennych towarzyszących zależy także siła działania placebo.

Podsumowując powyższe rozważania definicyjne należy stwierdzić, że placebo to pojęcie bardzo szerokie. Z omówionych prób jego zdefiniowania można wyciągnąć następujące wnioski. Po pierwsze, placebo najlepiej określać jako terapię, aby objąć wiele możliwych jego form. Po drugie, placebo jest składnikiem każdej aktywnej terapii. Po trzecie, placebo wykorzystuje się zarówno jako terapię, jak i element badań eksperymentalnych.

SKUTKI DZIAŁANIA PLACEBO

Wzajemny związek pojęć placebo i nocebo można ująć jako stosunek przyczyny do skutku, gdzie przyczyną jest placebo, a skutkiem nocebo. Efekt placebo, choć najbardziej znany, nie jest bowiem jedynym możliwym skutkiem zastosowania placebo. Placebo może wywołać trzy różne efekty: efekt placebo, odwrotny efekt placebo oraz efekt nocebo. Ponadto efektowi placebo i nocebo towarzyszyć może efekt uboczny placebo lub nocebo. Nocebo stanowi więc jeden z potencjalnych skutków działania placebo. Tym samym placebo należy traktować jako szerszą kategorię pojęciową, w której skład wchodzi węższe pojęcia, odpowiadające możliwym skutkom działania placebo. Dalsza część artykułu zostanie poświęcona szerszemu omówieniu tych pojęć oraz ich wzajemnych relacji.

EFEKT PLACEBO

Najczęściej skutkiem zastosowania placebo jest polepszenie się funkcjonowania pacjenta, określane mianem efektu placebo. Efekt ten jest zbliżony do efektu działania aktywnej terapii, pod pozorem której przyjmowane jest placebo lub której jest ono częścią i – w przypadku placebo podawanego w formie leku – wykazuje wiele właściwości farmakologicznych charakterystycznych dla aktywnych środków.

Efekt placebo a samoistna remisja

Zastosowanie placebo nie oznacza braku jakiegokolwiek działania. Placebo to coś więcej niż brak terapii (Wall, 1992; 1993). Na przykład, jeśli pacjent otrzymuje pigułkę z cukru, to – choć jest ona nieaktywna farmakologicznie – jest to coś znacznie więcej niż niepodanie żadnego środka. Gdy zabieg ten spowoduje polepszenie funkcjonowania pacjenta, to mówi się, iż wystąpił efekt placebo. Efektem placebo określa się zatem te przypadki poprawy funkcjonowania, które są związane z przebiegiem leczenia lub relacją pacjent–te-

rapeuta. Może się również zdarzyć, że pomimo niepodania żadnego środka lub niezastosowania żadnej terapii, także dojdzie do poprawy funkcjonowania chorego. Efekt taki jest niezależny od sytuacji terapeutycznej, wynika z naturalnego biegu choroby (np. ma ona charakter cykliczny) lub zmian w życiu chorego, które są niezależne od sytuacji terapeutycznej. Określa się go jako samoistną remisję.

Efekt placebo – specyficzny czy niespecyficzny?

Jeden z najszerszej dyskutowanych – choć wciąż nierozstrzygniętych – problemów definicyjnych koncentruje się wokół pytania, czy efekt placebo ma charakter specyficzny czy niespecyficzny. Efekt specyficzny jest rozumiany jako rezultat działania aktywnych składników terapii (np. właściwości farmakologicznych leku), natomiast efekt niespecyficzny – jako zależny od zmiennych towarzyszących (np. koloru tabletki). Na podstawie omówionych wcześniej definicji placebo można by uznać, że efekt placebo ma charakter niespecyficzny. Jednak generalnie opinie badaczy są w tej kwestii podzielone (Dolińska, 1995). Odrębne stanowisko zajmuje Grünbaum (1981; 1985), który uważa, że zamiast mówić o specyficznym vs. niespecyficznym efekcie placebo, powinno się raczej dokonać rozróżnienia na istotne vs. nieistotne czynniki terapii w stosunku do jej założeń teoretycznych. W takim ujęciu efekt placebo jest wynikiem działania nieistotnych (w stosunku do teorii) składników terapii. Stanowisko Grünbauma nie spotkało się jednak z akceptacją (Borkovec, 1985; Brody, 1985; Lundh, 1987). Warto zwrócić uwagę, że choć efekt placebo ma swe źródło w zmiennych niespecyficznych, to zarówno działanie placebo, jak i jego skutki mogą być jak najbardziej specyficzne – różne dla różnych aktywnych terapii, pod pozorem których placebo jest podawane lub których jest ono częścią.

Podsumowując, mianem efektu placebo określa się te przypadki polepszenia się funkcjonowania osoby, wobec której zastosowano placebo, które są związane z przebiegiem leczenia lub relacją pacjent–terapeuta, a nie wynikają z naturalnego biegu choroby lub zmian w życiu tej osoby. Placebo jest więc czymś więcej niż brakiem terapii. Nie udało się do tej pory uzyskać jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy efekt placebo ma charakter specyficzny czy niespecyficzny. Ostateczny wynik toczącej się w tej sprawie dyskusji nie wydaje się jednak istotny dla rozstrzygnięcia, czy w danej sytuacji wystąpił efekt placebo czy inny skutek działania placebo.

EFEKT NOCEBO

Słowo „nocebo” pochodzi z łaciny i znaczy „będę szkodzić”. Jako pierwszy użył tego terminu Kennedy (1961), a jego koncepcję rozwinęli Kissel i Barrucand (1964). Pojęcie „nocebo” zostało wprowadzone, aby rozróżnić szkodliwe, negatywne skutki działania placebo od korzystnych. Negatywne skutki działania

placebo nie należą do rzadkości – ich częstotliwość waha się od 19% (gdy badani spontanicznie wymieniają odczuwane szkodliwe efekty) do 71% (gdy badani są proszeni o wskazanie, które z negatywnych skutków odczuwają) (Barsky i in., 2002). Efektem nocebo nazywane są przypadki pogorszenia się funkcjonowania pacjenta po zastosowaniu placebo. Innymi słowy, według Kennedy’ego oraz Kissela i Barrucanda określenie, czy wystąpił efekt placebo lub nocebo, zależy wyłącznie od tego, czy skutek wywołany przez placebo jest pozytywny czy negatywny.

Efekt nocebo a odwrotny efekt placebo

W literaturze efekt nocebo jest często określany jako negatywny efekt placebo lub odwrotny efekt placebo. To ostatnie określenie może być jednak mylące, ponieważ reakcja odwrotna do spodziewanej nie musi być równoznaczna z reakcją negatywną (pogorszenie funkcjonowania), choć oczywiście może się zdarzyć, że reakcja odwrotna będzie miała jednocześnie charakter negatywny. Oba przypadki wystąpiły w badaniu Stormsa i Nisbetta (1970), którzy dawali placebo pacjentom cierpiącym na bezsenność w celu zażycia go przed pójściem do łóżka. Część badanych została poinformowana, że środek ten wywoła pobudzenie, a część, że ma on właściwości relaksacyjne. Okazało się, że badani z pierwszej grupy zasypiali szybciej niż zwykle, w odróżnieniu od osób z grupy drugiej. Innymi słowy, w przypadku grupy pierwszej, tabletki, które nie powinny były pomóc na bezsenność (badani byli poinformowani, że mają one działanie pobudzające), pomogły. Jest to przykład odwrotnego efektu placebo, gdyż badani reagowali odwrotnie, niż wynikałoby to z działania leku pobudzającego, pod którego pozorem podawane było placebo. Jednak reakcja ta nie miała charakteru nocebo, wręcz przeciwnie, była to reakcja pozytywna, gdyż nastąpiło polepszenie funkcjonowania osób badanych. Natomiast w przypadku badanych z grupy drugiej, tabletki, które powinny były pomóc na bezsenność (byli oni poinformowani, że podany środek redukuje pobudzenie), nie pomogły. W tym przypadku wystąpił efekt nocebo: osoby badane reagowały odwrotnie, niż wynikałoby to z działania leku relaksacyjnego, pod którego pozorem podawane było placebo, a ponadto doszło do pogorszenia ich funkcjonowania – zasypiali oni później niż zwykle.

Powyższe przykłady wyraźnie pokazują, dlaczego pojęcie efektu nocebo powinno zostać zarezerwowane dla przypadków, w których stosowanie placebo wywołuje negatywne skutki. Jeśli skutki działania placebo są przeciwne w stosunku do efektów działania aktywnej terapii, pod pozorem której zastosowane zostało placebo lub której jest ono częścią, ale nieszkodliwe, to właściwym określeniem jest odwrotny efekt placebo. Sformułowanie „przeciwne w stosunku do efektów działania aktywnej terapii, pod pozorem której zastosowane zostało placebo lub której jest ono częścią” jest tutaj szczególnie istotne. Skoro placebo jest składnikiem aktywnych terapii, to zastosowanie aktywnej substancji pod pozorem innego środka (np. podanie leku uspokajającego jako środka pobudzającego) może spowodować, że uzyskany skutek będzie zgodny z sugerowanym działaniem, a nie z efektem wynikającym z działania

farmakologicznego leku. Faktem jest bowiem, że instrukcje słowne mogą czasami odwrócić skutki działania aktywnej terapii, w tym także działania farmakologicznego aktywnej substancji. Wbrew pozorom nie zmienia to powyższych rozstrzygnięć definicyjnych. W takim bowiem przypadku mianem nocebo będzie się tak samo określać ewentualne negatywne skutki zastosowanej terapii, natomiast określenie „odwrotny efekt placebo” będzie się odnosiło do sytuacji, w której skutek działania podjętej terapii jest przeciwny do efektów terapii, pod pozorem której ją zastosowano, ale nie negatywny.

Rozróżniając odwrotny efekt placebo od efektu nocebo, nie można również zapomnieć o względach etymologicznych. Jak już wspomniano, słowo „nocebo” oznacza „będę szkodzić”, w odróżnieniu od „placebo”, które tłumaczyć można jako „będę się podobać”. Wydaje się więc, że również z tego powodu uzasadnione jest ograniczenie pojęcia efektu nocebo do sytuacji, w której po przyjęciu placebo następuje pogorszenie funkcjonowania.

Robocza definicja efektu nocebo

Współczesne rozumienie efektu nocebo różni się od ujęcia zaproponowanego przez Kennedy’ego (1961) oraz Kissela i Barrucanda (1964). Według najbardziej znanej i najczęściej cytowanej roboczej definicji efektu nocebo sformułowanej przez Hahna „efekt nocebo wyraża się tym, że choroba (lub śmierć) spowodowana jest przez oczekiwania choroby (lub śmierci) oraz przez związane z nimi stany emocjonalne” (1997a, s. 607; 1997b, s. 56). Zgodnie z tą definicją tym, co odróżnia efekt nocebo od efektu placebo, jest fakt, że w pierwszym przypadku osoba ma negatywne oczekiwania i doświadcza negatywnych skutków.

Efekt nocebo a efekt uboczny placebo

Definicja Hahna (1997a; 1997b) stanowi część społeczno-kulturowego modelu choroby i leczenia. Model Hahna (1985) – choć jego kluczowym elementem jest efekt nocebo – ujmuje wzajemne relacje pomiędzy efektami placebo i nocebo, a także efektami ubocznymi placebo i nocebo. Hahn (1985; 1997a; 1997b) stoi na stanowisku, że dla stwierdzenia, czy w konkretnym przypadku wystąpił efekt placebo, nocebo, efekt uboczny placebo czy nocebo, istotne są dwa kryteria: oczekiwań (pozytywne vs. negatywne) oraz rezultatu (pozytywny vs. negatywny). Jeśli osoba miała pozytywne oczekiwania i doświadczyła pozytywnych skutków, to sytuację taką określa się jako efekt placebo. Jeśli zaś oczekiwania były pozytywne, ale rezultat negatywny, to jest to efekt uboczny placebo. W przypadku negatywnych oczekiwań i negatywnego skutku mówi się o efekcie nocebo. Jeśli natomiast osoba miała negatywne oczekiwania, ale rezultat jest pozytywny, to znaczy, że wystąpił efekt uboczny nocebo (por. tabela 1).

Tabela 1.
Skutki działania placebo w zależności od kryteriów oczekiwań i rezultatu
(według Hahna, 1985; 1997a; 1997b)

Efekt	Oczekiwania	Rezultat
Efekt placebo	pozytywne	pozytywny
Efekt uboczny placebo	pozytywne	negatywny
Efekt nocebo	negatywne	negatywny
Efekt uboczny nocebo	negatywne	pozytywny

Dla odróżnienia od siebie poszczególnych skutków działania placebo Hahn (1985; 1997a; 1997b) stosuje więc dwa kryteria: oczekiwań i rezultatu. Natomiast Kennedy (1961) oraz Kissel i Barrucand (1964) wykorzystują tylko jedno kryterium: pozytywnego vs. negatywnego rezultatu. Prowadzi to do chaosu terminologicznego, gdyż niektóre z przypadków, uznanych przez nich za efekty nocebo, w ujęciu Hahna stanowią przykład efektów ubocznych placebo! Według Kennedy'ego oraz Kissela i Barrucanda (1964) efekt nocebo występuje wtedy, gdy skutek działania placebo jest negatywny. Dla Hahna pojawienie się negatywnego skutku oznacza, że wystąpił albo efekt nocebo, albo efekt uboczny placebo. Ostateczne rozstrzygnięcie zależy od oczekiwań, jakie miała dana osoba. Jeśli były one pozytywne, to przypadek taki należy uznać za efekt uboczny placebo. Jeśli zaś były one negatywne, to jest to efekt nocebo. Na przykład osoba, która przyjmuje placebo, pod pozorem leku nasennego, oczekuje, że szybciej uśnie. Jej oczekiwania są więc pozytywne. Jeśli po przyjęciu tego środka zacznie ją boleć głowa, a więc doświadczy negatywnego rezultatu, to sytuację taką należy uznać za efekt uboczny placebo. W przypadku zaś osoby, która oczekiwała, że po przyjęciu placebo, pod pozorem leku nasennego, będzie ją boleć głowa (negatywne oczekiwania), i rzeczywiście tak się stało, wystąpił efekt nocebo.

Rozróżnienie efektu nocebo od efektu ubocznego placebo stało się jeszcze bardziej skomplikowane, odkąd Barsky i współautorzy (2002; Barsky, 2003) wykorzystali efekt nocebo do wyjaśnienia występowania szkodliwych, niespecyficznych efektów ubocznych u pacjentów zażywających aktywne leki. Zdefiniowali oni efekty uboczne jako „działanie leku inne niż to, dla którego został on wykorzystany” (Barsky i in., 2002, s. 622), czyli – innymi słowy – działanie niezamierzone. Wyróżnili przy tym dwa rodzaje efektów ubocznych: specyficzne i niespecyficzne. Specyficzne efekty uboczne to „symptomy lub zmiany fizjologiczne bezpośrednio wynikające ze specyficznego, biologicznego lub farmakologicznego działania leku, zwykle są zależne od dawki i przewidywalne”, natomiast niespecyficzne – to „symptomy lub zmiany fizjologiczne, które nie mo-

gą być wyjaśnione na podstawie znanej farmakologii leku, są zindywidualizowane i niezależne od dawki” (tamże). Efekty niespecyficzne mogą mieć charakter zarówno pozytywny, korzystny, jak i negatywny, szkodliwy.

Barsky i współautorzy uważają, że efekt nocebo stanowi część niespecyficznych, negatywnych skutków ubocznych aktywnego leku, podobnie jak efekt placebo jest składnikiem korzystnych skutków działania aktywnego leku. Barsky (2003) definiuje efekt nocebo jako „negatywne symptomy, szkodliwe objawy, nieprzewidziane fizjologiczne zmiany następujące po podaniu obojętnej, chemicznie nieaktywnej substancji, która w przekonaniu pacjenta jest aktywnym lekiem”.

Według Hahna efektem ubocznym placebo określa się przypadek, w którym osoba miała pozytywne oczekiwania, ale doświadcza negatywnych skutków działania placebo. Natomiast Barsky i współautorzy termin „efekt uboczny” rezerwują dla sytuacji, w której rezultat jest odmienny od oczekiwań, choć niekoniecznie negatywny. Podobnie, zdaniem Hahna, efekt nocebo występuje, gdy zarówno oczekiwania, jak i skutek są negatywne. Z definicji Barsky’ego (2003) wynika zaś, że o efekcie nocebo mówi się wówczas, gdy rezultat jest odmienny od oczekiwań i jednocześnie negatywny. Podejście Barsky’ego i współautorów wydaje się więc szersze niż Hahna, gdyż niezależnie od tego, czy oczekiwania miały charakter pozytywny czy negatywny, ich zdaniem efekt nocebo występuje wtedy, gdy rezultat jest odmienny od oczekiwań i zarazem negatywny.

Podejście Hahna pociąga za sobą jeszcze jeden problem. Zgodnie z koncepcją tego autora zastosowanie placebo wywołuje tylko jeden z czterech możliwych skutków: efekt placebo, nocebo, efekt uboczny placebo lub nocebo (por. tabela 1). Innymi słowy, jeśli wystąpił efekt uboczny placebo, to jednocześnie nie może się pojawić żaden efekt główny placebo. A przecież pojęcie efektu ubocznego zakłada, że towarzyszy on jakiemuś efektowi głównemu. Jak więc można mówić o efekcie ubocznym, gdy nie ma efektu głównego? Warto jednak podkreślić, że kryterium efektu głównego vs. ubocznego ma charakter raczej kontinuum niż ścisłej dychotomii, stąd w niektórych przypadkach uznanie efektu za główny lub uboczny może być decyzją arbitralną.

Najbardziej użyteczne wydaje się zdefiniowanie efektu ubocznego placebo jako skutku odmiennego od zamierzonego, czyli niezgodnego z efektem działania aktywnej terapii, pod pozorem której zastosowano placebo lub której jest ono częścią, ale jednocześnie negatywnego. Nie może on mieć jednak charakteru efektu głównego, w tym sensie, że nie może dominować w obrazie uzyskanych skutków. Musi natomiast towarzyszyć głównemu efektowi placebo. Natomiast efekt uboczny nocebo można zdefiniować jako skutek towarzyszący pogorszeniu się funkcjonowania osoby, wobec której zastosowano placebo (pod pozorem aktywnej terapii lub jako jej składnika), ale zgodny z efektem działania aktywnej terapii i pozytywny. Podobnie jednak jak efekt uboczny placebo nie może on dominować w obrazie uzyskanych skutków, ale musi współwystępować z efektem nocebo.

Efekt nocebo a oczekiwania

Omówione wyżej problemy związane z koncepcją Hahna (1985; 1997a; 1997b) wynikają stąd, że włączył on do niej oczekiwania jako warunek konieczny do określenia, który z możliwych skutków działania placebo wystąpił w danej sytuacji (Babel, 2003). Oczekiwania to jednak tylko jeden z hipotetycznych mechanizmów wyjaśniających działanie placebo (Bootzin, 1985; Kirsch, 1985; 1997; Ross, Olson, 1981). Poza nimi najczęściej wymienia się warunkowanie klasyczne (Ader, 1985; 1997; Siegel, 1985; 2002; Turkkan, 1989; Wickramasekera, 1980; 1985), lęk (Evans, 1974; 1985; McGlashan, Evans, Orne, 1969; Sternbach, 1968) oraz procesy neurochemiczne (Benedetti, Amanzio, 1997; Eskandari, Sternberg, 2002; Fields, Price, 1997; Grevert, Goldstein, 1985; Price, Vase Soerensen, 2002). Wyniki badań eksperymentalnych nie wykluczają żadnej z wymienionych teorii. Na przykład, rezultaty uzyskane przez Benedetti i współautorów (2003) wskazują, że oczekiwania mają wpływ tylko na procesy świadome (ból i wykonanie motoryczne), podczas gdy warunkowanie może działać zarówno na procesy świadome, jak i nieświadome (wydzielanie hormonów).

Żadna definicja nie powinna wskazywać na jeden hipotetyczny mechanizm wyjaśniający działanie definiowanego zjawiska, jeśli z badań wynika, że jest ich więcej. Dlatego zarówno definicja efektu nocebo, jak i definicje efektu placebo oraz efektu ubocznego placebo i nocebo (Hahn, 1985; 1997a; 1997b) nie powinny uwzględniać kryterium oczekiwań (Babel, 2001). Ze stanowiskiem tym zgadza się Irving Kirsch (informacja osobista, 2003), główny zwolennik teorii oczekiwań.

Podsumowując, powyższe rozważania – choć dotyczyły głównie definicji efektu nocebo – wskazały również na wzajemne relacje pomiędzy wszystkimi możliwymi skutkami działania placebo: efektem placebo i nocebo, odwrotnym efektem placebo oraz efektem ubocznym placebo i nocebo. Prowadzą one do następujących wniosków. Po pierwsze, pojęcia „efekt nocebo” i odwrotny „efekt placebo” nie są synonimami. Mianem efektu nocebo określa się tylko te przypadki, w których dochodzi do pogorszenia się funkcjonowania osoby, wobec której zastosowano placebo. Jeśli zaś rezultaty działania placebo są odwrotne do skutków działania aktywnej terapii, pod pozorem której placebo jest stosowane lub której jest ono częścią, ale nie negatywne, to jest to odwrotny efekt placebo. Po drugie, aby móc użyć pojęcia efektu ubocznego placebo czy nocebo, musi im towarzyszyć efekt główny placebo lub nocebo. Po trzecie, żadna z omówionych definicji nie powinna uwzględniać kryterium oczekiwań.

ZARYS INTEGRACJI

Zastosowanie placebo może prowadzić do trzech zasadniczych skutków, przy czym dwóm spośród nich towarzyszyć mogą efekty uboczne. O tym, który z efektów wystąpił, decydują trzy kryteria: rezultatu (pozytywny vs. negatyw-

ny), miejsca w ogólnym obrazie uzyskanych efektów (główny vs. uboczny) oraz zgodności z działaniem aktywnej terapii, pod pozorem której placebo jest stosowane lub której jest ono częścią (zgodny vs. niezgodny) (por. tabela 2).

Tabela 2.
Skutki działania placebo w zależności od kryteriów rezultatu, miejsca w obrazie uzyskanych efektów oraz zgodności z działaniem aktywnej terapii

Efekt	Rezultat	Miejsce w obrazie uzyskanych efektów	Zgodność z działaniem aktywnej terapii
Efekt placebo	pozytywny	główny	zgodny
Odwrotny efekt placebo	pozytywny	główny	niezgodny
Efekt uboczny placebo	negatywny	uboczny	niezgodny
Efekt nocebo	negatywny	główny	niezgodny
Efekt uboczny nocebo	pozytywny	uboczny	zgodny

Jeśli skutek działania placebo jest pozytywny (polepszenie się funkcjonowania danej osoby), główny (dominuje w obrazie uzyskanych efektów) i zgodny z działaniem aktywnej terapii, pod pozorem której placebo jest stosowane lub której jest ono częścią, to określa się go mianem efektu placebo. Jednocześnie z nim może wystąpić efekt uboczny placebo, rozumiany jako skutek negatywny (pogorszenie się funkcjonowania danej osoby), towarzyszący głównemu efektowi placebo (uboczny) i niezgodny z działaniem aktywnej terapii, pod pozorem której placebo jest stosowane lub której jest ono częścią. Jeśli skutek działania placebo jest pozytywny, główny, ale niezgodny z działaniem aktywnej terapii, pod pozorem której placebo jest stosowane lub której jest ono częścią, to jest to odwrotny efekt placebo. Natomiast skutek negatywny, główny i niezgodny z działaniem aktywnej terapii, pod pozorem której placebo jest stosowane lub której jest ono częścią, określa się jako efekt nocebo. Towarzyszyć mu może efekt uboczny nocebo, definiowany jako skutek pozytywny, towarzyszący głównemu efektowi nocebo (uboczny), ale zgodny z działaniem aktywnej terapii, pod pozorem której placebo jest stosowane lub której jest ono częścią.

Powyższa propozycja ujęcia wzajemnych relacji pomiędzy możliwymi skutkami działania placebo ma charakter zarówno porządkujący i precyzujący pojęcia występujące w dziedzinie badań nad placebo, jak i integrujący je w jeden spójny system. Jego główną ideą jest użyteczność, rozumiana w tym przypadku jako możliwość łatwego, opartego na obiektywnych i obserwowalnych kryteriach przyporządkowywania uzyskanych skutków do istniejących pojęć. Propozycja ta nie ma jednak charakteru wyczerpującego. Ponieważ jej celem

jest wprowadzenie porządku do chaosu terminologicznego panującego w dziedzinie badań nad placebo, uwzględnia tylko te przypadki, które stanowią główny nurt badań nad placebo, czyli stosowanie placebo pod pozorem terapii lub jako części terapii mającej w swym zamierzeniu przynieść skutki pozytywne. Nie zostały w niej więc ujęte przypadki wykorzystywania placebo pod pozorem aktywnych procedur i środków lub jako składnika aktywnych procedur i środków wywołujących negatywne skutki (por. tabela 3). Na przykład, alkohol prowadzi do pogorszenia funkcjonowania pijącej go osoby. Jeśli podamy placebo pod pozorem alkoholu, to uzyskany skutek może mieć np. charakter główny i zgodny z działaniem alkoholu, czyli negatywny (pogorszenie funkcjonowania). Rezultatu takiego nie można więc uznać za żaden z omawianych skutków stosowania placebo. Podobnie wśród omówionych pojęć nie ma określenia ani dla pozytywnego skutku ubocznego przeciwnego do działania aktywnej procedury lub substancji szkodliwej, ani dla negatywnego skutku ubocznego zgodnego z działaniem aktywnej procedury lub substancji szkodliwej (ten ostatni może ponadto towarzyszyć odwrotnemu efektowi placebo). Czwarty skutek, jaki potencjalnie może mieć miejsce w przypadku stosowania placebo pod pozorem aktywnych procedur i środków lub jako składnika aktywnych procedur lub środków wywołujących negatywne skutki, to pozytywny efekt główny, przeciwny do skutku aktywnej procedury lub środka. Efekt spełniający takie kryteria ma swój odpowiednik w postaci odwrotnego efektu placebo. Być może więc zakres tego pojęcia powinien zostać rozszerzony. Uwzględnienie skutków działania placebo podawanego pod pozorem aktywnych procedur i środków lub jako składnika aktywnych procedur i środków wywołujących negatywne skutki będzie jednak wymagało redefinicji samego pojęcia placebo – trudno nadal określać je mianem terapii.

Teoretycznie placebo może więc wywołać osiem różnych skutków, które można określić na podstawie trzech zaproponowanych kryteriów: rezultatu, miejsca w ogólnym obrazie uzyskanych efektów oraz zgodności z działaniem aktywnej terapii, pod pozorem której placebo jest stosowane lub której jest ono częścią (por. tabela 3). Warto podkreślić, że omówione skutki działania placebo dotyczą wszystkich zastosowań placebo, a więc zarówno placebo podawanego pod pozorem lub jako składnika aktywnego leku czy innej substancji, jak i wszelkich metod i procedur, w tym psychoterapii. Stosując daleko idącą analogię, można przyrównać proponowany system do tablicy Mendelejewa. Jest w niej osiem pól, z których dopiero pięć zostało wypełnionych. Sprawdzeniem trafności zaproponowanej koncepcji będzie więc wypełnienie pozostałych pól na podstawie danych z badań.

Tabela 3.
Możliwe skutki działania placebo w zależności od kryteriów rezultatu, miejsca w obrazie uzyskanych efektów oraz zgodności z działaniem aktywnej terapii

Efekt	Rezultat	Miejsce w obrazie uzyskanych efektów	Zgodność z działaniem aktywnej terapii
Efekt placebo	pozytywny	główny	zgodny
Odwrotny efekt placebo	pozytywny	główny	niezgodny
Efekt uboczny placebo	negatywny	uboczny	niezgodny
Efekt nocebo	negatywny	główny	niezgodny
Efekt uboczny nocebo	pozytywny	uboczny	zgodny
?	negatywny	główny	zgodny
?	negatywny	uboczny	zgodny
?	pozytywny	uboczny	niezgodny

BIBLIOGRAFIA

- Ader, R. (1985). Conditioned immunopharmacological effects in animals: Implications for a conditioning model of pharmacotherapy. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 306-323). New York: The Guilford Press.
- Ader, R. (1997). The role of conditioning in pharmacotherapy. [W:] A. Harrington (red.), *The placebo effect: An interdisciplinary exploration* (s. 138-165). Cambridge: Harvard University Press.
- Barsky, A. J. (2003). The nocebo phenomenon and its implications in clinical practice. *The International Conference "Placebo – Its Action and Place in Health Research Today"*, Warszawa.
- Barsky, A. J., Saintfort, R., Rogers, M. P., Borus, J. F. (2002). Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*, 287, 622-627.
- Bąbel, P. (2001). Definitions of placebo in Polish literature. *Conference on Hypnosis and Hypnotherapy*, Sofia.
- Bąbel, P. (2003). Is expectation necessary to obtain the nocebo effect? *4th International Symposium on Suggestion and Suggestibility*, Kraków.
- Benedetti, F., Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia: From endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology*, 51, 109-125.

- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience*, 23, 4315-23.
- Bootzin, R. R. (1985). The role of expectancy in behavior change. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 196-210). New York: The Guilford Press.
- Borkovec, T. D. (1985). Placebo: Defining the unknown. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 59-64). New York: The Guilford Press.
- Brody, H. (1985). Placebo effect: An examination of Grünbaum's definition. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 37-58). New York: The Guilford Press.
- Dolińska, B. (1995). Konceptualizacja pojęcia i zakres stosowania placebo. *Zeszyty Naukowe Uniwersytetu Opolskiego. Psychologia*, 11, 47-61.
- Eskandari, F., Sternberg, E. M. (2002). Neuroendocrine mediators of placebo effects on immunity. [W:] H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek, L. W. Engel (red.), *The Science of the Placebo. Toward an Interdisciplinary Research Agenda* (s. 169-182). London: BMJ Books.
- Evans, F. J. (1974). The placebo response in pain reduction. [W:] J. J. Bonica (red.), *Advances in Neurology*, vol. 4: *International Symposium on Pain* (s. 289-296). New York: Raven Press.
- Evans, F. J. (1985). Expectancy, therapeutic instructions, and the placebo response. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 215-228). New York: The Guilford Press.
- Fields, H. J., Price, D. D. (1997). Toward a neurobiology of placebo analgesia. [W:] A. Harrington (red.), *The placebo effect: An interdisciplinary exploration* (s. 93-116). Cambridge: Harvard University Press.
- Göttsche, P. C. (1994). Is there logic in the placebo? *Lancet*, 344, 925-926.
- Grevert, P., Goldstein, A. (1985). Placebo analgesia, naloxone, and the role of endogenous opioids. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 332-350). New York: The Guilford Press.
- Grünbaum, A. (1981). The placebo concept. *Behaviour Research and Therapy*, 19, 157-167.
- Grünbaum, A. (1985). Explication and implications of the placebo concept. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 9-36). New York: The Guilford Press.
- Hahn, R. A. (1985). A sociocultural model of illness and healing. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 167-195). New York: The Guilford Press.
- Hahn, R. A. (1997a). The nocebo phenomenon: Concept, evidence, and implications for public health. *Preventive Medicine*, 26, 607-611.
- Hahn, R. A. (1997b). The nocebo phenomenon: Scope and foundations. [W:] A. Harrington (red.), *The placebo effect: An interdisciplinary exploration* (s. 56-76). Cambridge: Harvard University Press.

- Kennedy, W. P. (1961). The nocebo reaction. *Medical World*, 91, 203-205.
- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist*, 40, 1189-1202.
- Kirsch, I. (1997). Specifying nonspecifics: Psychological mechanisms of placebo effects. [W:] A. Harrington (red.), *The placebo effect: An interdisciplinary exploration* (s. 166-186). Cambridge: Harvard University Press.
- Kissel, P., Barrucand, D. (1964). *Placebos et effect placebo en medecine*. Paris: Masson.
- Lundh, L. G. (1987). Placebo, belief, and health. A cognitive-emotional model. *Scandinavian Journal of Psychology*, 28, 128-143.
- McGlashan, T. H., Evans, F. J., Orne, M. T. (1969). The nature of hypnotic analgesia and placebo response to experimental pain. *Psychosomatic Medicine*, 31, 227-246
- Pepper, O. H. P. (1945). A note on the placebo. *American Journal of Pharmacy*, 117, 409-412.
- Price, D. D., Vase Soerensen, L. (2002). Endogenous opioid and non-opioid pathways as mediators of placebo analgesia. [W:] H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek, L. W. Engel (red.), *The science of the placebo. Toward an interdisciplinary research agenda* (s. 183-206). London: BMJ Books.
- Ross, M., Olson, J. M. (1981). An expectancy-attribution model of the effects of placebos. *Psychological Review*, 88, 408-437.
- Shapiro, A. K. (1963). Psychological aspects of medication. [W:] H. I. Lief, V. F. Lief, N. R. Lief (red.), *The psychological basis of medical practice* (s. 163-178). New York: Harper.
- Shapiro, A. K. (1964a). A historic and heuristic definition of the placebo. *Psychiatry*, 27, 52-58.
- Shapiro, A. K. (1964b). Etiological factors in placebo effect. *JAMA*, 187, 712-714.
- Shapiro, A. K. (1968). Semantics of the placebo. *Psychiatric Quarterly*, 42, 653-695.
- Shapiro, A. K. (1970). Placebo effects in psychotherapy and psychoanalysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 10, 73-78.
- Shapiro, A. K., Morris, L. A. (1978). The placebo effect in medical and psychological therapies. [W:] S. L. Garfield, A. E. Bergin (red.), *Handbook of psychotherapy and behavior change* (s. 369-410). New York: Wiley.
- Siegel, S. (1985). Drug-anticipatory responses in animals. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 288-305). New York: The Guilford Press.
- Siegel, S. (2002). Explanatory mechanisms for placebo effects: Pavlovian conditioning. [W:] H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek, L. W. Engel (red.), *The science of the placebo. Toward an interdisciplinary research agenda* (s. 133-157). London: BMJ Books.
- Słownik wyrazów obcych PWN* (1991). Warszawa: PWN.
- Sternbach, R. A. (1968). *Pain. A psychological analysis*. New York: Academic Press.
- Storms, M. D., Nisbett, R. E. (1970). Insomnia and the attribution process. *Journal of Personality and Social Psychology*, 16, 319-328.

- Turkkan, J. S. (1989). Classical conditioning: The new hegemony. *Behavioral and Brain Sciences*, 12, 121-179.
- Wall, P. D. (1992). The placebo effect: An unpopular topic. *Pain*, 51, 1-3.
- Wall, P. D. (1993). Pain and the placebo response. [W:] *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness. Ciba Foundation Symposium 174* (s. 187-216). Chichester: Wiley.
- Wickramasekera, I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from the model. *Biofeedback and Self-Regulation*, 5, 5-18.
- Wickramasekera, I. (1985). A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from the model. [W:] L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 255-287). New York: The Guilford Press.