

УДК 615.834:616.12-008.331.1+616.233-002

ЭФФЕКТ ПЛАЦЕБО В ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Т.С. Яновский

ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова»,
Россия, Республика Крым, г. Ялта

Ключевые слова: плацебо, вербальное внушение, феномен ожидания.

Аннотация. В статье рассматриваются и анализируются исторические аспекты использования плацебо в лечебной практике, анализируются экспериментальные и клинические парадигмы плацебо с учетом нейробиологических эффектов. Рассматриваются перспективы дальнейших исследований и использования плацебо в общей медицине, в т.ч. в психотерапии.

THE PLACEBO EFFECT IN MEDICAL PRACTICE

T.S. Yanovsky

Academic Research Institution of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, Russia,
Republic of Crimea, Yalta

Key words: placebo, verbal suggestion, the phenomenon of expectation.

Annotation. The article discusses and analyzes the historical aspects of the use of placebo in medical practice, analyzes the experimental and clinical paradigms of placebo, taking into account the neurobiological effects. The prospects of further research and the use of placebo in general medicine, including in psychotherapy are describe.

Метаанализы результатов исследований эффекта плацебо в клинической практике проводились с использованием электронных баз данных «Pubmed» и «Google Scholar» [1]. Все 22 обзора и 3 клинических и экспериментальных исследования соответствовали критериям включения, среди которых были выделены следующие: модель взаимодействия различных эффектов, пробный дизайн, кондиционирование, контекстуальные эффекты и факторы, нейробиологические факторы, механизмы действия, статистические факторы, интервенция, аддитивные факторы (алкоголь, кофеин), побочные эффекты и вмешательства.

Повышенный интерес к эффекту плацебо появился в конце 1940-х годов, с появлением плацебо-контролируемых клинических фармакологических

исследований [2-6]. Под этим подразумевается оценка эффективности действующего вещества фармацевтического препарата с отграничением лечебных эффектов других факторов (внешнего вида, вкуса и др.), а также информированность медицинского сообщества [7]. При этом плацебо может быть использовано: 1) как биологический инструмент в терапии некоторых психо-соматических (соматоформных) недугов; 2) как лечебный ресурс в общении с невротическим пациентом; 3) чтобы определить истинный клинический эффект фармпрепарата, в отличие от предположений в экспериментах; 4) как критерий для устранения предвзятости не только со стороны пациента, но и исследователя; 5) как инструмент в изучении механизмов действия лекарств; и, наконец, 6) для улучшения умственной работы.

Неоспоримо, что концепция «плацебо» стала своеобразным «стабилизатором» современной доказательной медицины. Сформировались клинические испытания в их нынешнем виде. Теперь полагается доказывать эффективность лекарственных средств или других лечебных воздействий (методов хирургии, физических преформированных и природных лечебных факторов и др.), сравнивая их с эффектом плацебо. Только в том случае, когда эффект плацебо меньше - средство или метод считают действительно эффективным.

Лечебные эффекты плацебо важны тем, что указывают на наличие положительной реакции пациента, не связанной с действующим веществом фармацевтического препарата, а с некими другими факторами. В литературе в последнее время стали все чаще появляться факты, документирующие нейрональные изменения, связанные с эффектом плацебо [8]. Это изменило отношение и к самому плацебо, которое перестало считаться «неудобным» фактором в клинических исследованиях для цели научного исследования как такового. Стало ясно, что необходимо анализировать результаты нейровизуализации с учетом эффекта плацебо, а также понять, как инструменты визуализации могут улучшить текущее понимание механизмов мозга, лежащих в основе реакции плацебо. Исследования в области изображений свидетельствуют о конкретных, предсказуемых и воспроизводимых, моделях нейронных изменений, связанных с использованием плацебо [8,9].

В общем, эффекты плацебо, по-видимому, опосредуются процессами «сверху вниз», зависящими от лобных областей коры, которые генерируют и поддерживают когнитивные ожидания. В основе этих ожиданий лежат пути

допаминергического вознаграждения. Плацебо-индуцированные клинические положительные эффекты также включают беспорядочно-специфичные реакции нейронов, приводящие к нейро-функциональным или нейрохимическим изменениям, аналогичным тем, которые производятся фармакологическим лечением.

По мнению ряда исследователей [10,11], плацебо-эффект основан преимущественно на косвенном внушении. При косвенном внушении врач прибегает к помощи добавочного (промежуточного) раздражителя, с которым больной, как правило, и связывает полученный лечебный эффект. Нередко косвенное внушение оказывается более эффективным, чем прямое. Объясняется это тем, что в этом случае представления самого больного, связанные с лечебным эффектом, встречают меньшее сопротивление. Косвенное внушение как средство воздействия на психические и биологические возможности человека таит в себе богатые возможности.

Некоторые определяют плацебо эффект, ссылаясь на его предполагаемые основные механизмы действия, на пример, на ожидаемый результат, перенос и обуславливание. Включаются и такие процессы, как влияние установки и энтузиазма врача в отношении действия активных лекарственных препаратов. В данном случае плацебо эффект приравнивается к «реакции на смысл», ссылаясь на более широкие психологические и физиологические эффекты смысла в лечении заболевания. В частности, в качестве инструмента лечебного влияния на психосоматические синдромы предлагается использование психосоматической модели организма человека, в функционировании которой важную роль играет информация, которая является функционалом не только для психических и эмоциональных, но и для других физиологических процессов [12,13]. По наблюдениям ряда авторов, «ни один из механизмов не был проверен экспериментально как основная переменная. Следовательно, операциональное определение носит предварительный характер» [14].

В течение многих лет плацебо определялось как инертное содержание и использовалось в качестве контроля в клинических испытаниях. Но недавние исследования показывают, что эффекты плацебо являются подлинными психобиологическими событиями, что объясняется реальными терапевтическими эффектами и тем, что эти эффекты могут быть устойчивыми как в лабораторных, так и в клинических условиях [15,16,17].

Эффект плацебо – не только интригующая тема, но и комплексный феномен. С точки зрения когнитивно-поведенческой психотерапии, наличие тревоги указывает на то, что именно когнитивные процессы являются

неотъемлемыми компонентами плацебо эффекта. В некоторых исследованиях оценивается роль ожидаемого результата при снижении уровня тревоги.

То, что плацебо эффект обычно соответствует прежним убеждениям человека в отношении вмешательства, свидетельствует о том, что ожидание также может лежать в основе эффекта. Более того, в нейровизуальных исследованиях устанавливается связь реакции на плацебо с распространенной активацией фронтальной и префронтальной коры, что согласуется с формированием модели ожидаемого результата и исполнительной функцией [18,19].

Персонализированный и контекстуальный подход используется со стороны людей, вовлеченных в здравоохранение, и таким образом происходит развитие к медицине, ориентированной на человека. Оценка ориентированной на человека медицины может быть наиболее эффективной. Это предполагает, что компоненты интегрального вмешательства, ориентированного на человека, имеют аддитивные отношения в получении общего эффекта.

В данном случае модель Г. Бичера «Аддитивность» предполагает аддитивное соотношение между эффектом плацебо и эффектами лекарств и, таким образом, представляют собой их суммирование [1].

Исследования Департамента по плацебо способствовали лучшему пониманию эффекта плацебо, а также этических вопросов, связанных с использованием плацебо в исследованиях и клинической практике. Помимо внесения вклада в литературу по медицине и биоэтике, исследование Департамента по плацебо вызвало значительное внимание в средствах массовой информации, особенно к публикациям обзоров врачей по использованию лечения плацебо. В качестве прямого влияния работы Департамента по исследованию плацебо, два психолога недавно опубликовали анализ, в котором оценивался подход к разрешенному обману в связи с экспериментом анальгезии с использованием плацебо [20].

Исследование этических вопросов, касающихся использования плацебо в клинической практике, было вызвано эмпирическим исследованием этого вопроса, описанным ниже.

В недавно опубликованном документе основное внимание было уделено имеющимся данным, связанным с двумя ключевыми вопросами [16]:

- 1) может ли использование плацебо-лечения принести клинически значимую выгоду?
- 2) может ли лечение плацебо быть эффективным без использования обмана?

Ожидания, - как отмечается в данном исследовании, - играют

центральную роль в механизме эффекта плацебо. При болезни Паркинсона эффект плацебо ассоциируется с высвобождением эндогенного дофамина, но факторы, которые контролируют высвобождение дофамина, не определены.

Вербальное воздействие использовалось для модуляции ожиданий пациентов, которым было сказано, что у них есть определенная вероятность (25%, 50%, 75% или 100%) приема активных лекарств, когда они фактически получали плацебо. Значительное выделение дофамина происходило, когда заявленная вероятность приема активного лекарственного средства составляла 75%, но не при других вероятностях.

В результате длительного лечения с использованием плацебо в рандомизированных двойных слепых условиях у пациентов с нарушением социальной адаптации активность головного мозга оценивалась во время стресса – во время выступления на публике - с помощью позитронно-эмиссионной томографии, до и после 8-ми недельного периода лечения.

Пациенты были генотипированы в отношении полиморфной области, связанной с транспортом серотонина (5-HTTLPR), и полиморфизм G-703T в промоторе гена триптофангидроксилазы-2 (TRH2). Результаты показали, что реакция на плацебо сопровождалась уменьшенной стрессовой активностью в мозговой области, ответственной за эмоциональный статус.

Более того, полиморфизм TRH2 был значительным предиктором клинического ответа на плацебо. Как следствие - гомозиготность связана с более быстрым снятием симптомов тревоги. Анализ подтвердил, что генетический эффект от симптоматического улучшения с использованием плацебо опосредуется его воздействием на активность полушарий. Следовательно, это исследование еще раз показывает наличие связи между генетически контролируемой серотонинергической модуляцией активности полушарий и плацебо-индуцированной модуляцией тревожности, что приводит к облегчению симптоматики [21,22].

Плацебо-индуцированное высвобождение дофамина во всех областях полосатого тела также сильно коррелировало с допаминергическим ответом на открытое введение активного лекарственного средства. Ответ на предыдущие лекарства был основным фактором, определяющим плацебо-индуцированное высвобождение дофамина в моторном полосатом теле. Это приводило к ожиданию клинического улучшения. Т.о., ожидание улучшения может непосредственно модулировать высвобождение дофамина у пациентов с болезнью Паркинсона. Эти результаты демонстрируют важность необходимости предшествующего лечения пациента для успешного

применения эффекта плацебо и имеют важные последствия для интерпретации и разработки клинических испытаний.

Этические проблемы до сих пор остаются нерешенными для исследователей. Это касается, прежде всего, использования эффекта плацебо в клинической практике, при котором, как правило, используется обман (с точки зрения наличия действующего фармпрепарата) как элемент экспериментального подхода. Этические проблемы прежде всего связаны с совместимостью доказательной медицины, информированным согласием пациента и рекомендациями для врачей, проводящих медико-биологические исследования у пациентов.

Заключение

Последние данные подтверждают необходимость использования эффекта плацебо наряду с другими эффективными лечебными методами, в т. ч. методами психофармакологии. На эффект плацебо оказывают влияния прежде всего психологический профиль больных, затем – нейробиологические механизмы и генетические предпосылки. Использование плацебо предполагает прежде всего подготовку пациента к приему лекарственных средств и формирование положительного ожидания.

В рамках последующего исследования нами планируется изучить преимущества и недостатки валидации лечения в клинической практике (например, иглоукалывание, вертебропластика и некоторые виды процедур с фитопрепаратами), которые не лучше, чем контроль плацебо, но продемонстрировали, что они превосходят отсутствие лечения или обычные стационарные вмешательства.

Дальнейшее продвижение и интеграция лабораторных и клинических исследований позволит добиться прогресса в этическом использовании механизмов «плацебо», которые присущи регулярному клиническому уходу, и поощрять использование методов лечения, которые стимулируют эффекты плацебо.

Список литературы

1. Boehm K., Does the model of additive effect in placebo research still hold true? A narrative review / K. Boehm, B. Berger, U. Weger, P. Heusser // *Journal of the Royal Society of Medicine Open*. - 2017.- 8.-3.- pp. 1–11.
2. Shapiro H.A. Historic and heuristic definition of placebo // *Psychiatry*. – 1964.- 27.- pp. 52-58.
3. Конечный Р. Психология в медицине. / Р. Конечный, М. Боухал -

Прага: «Авиценум», 1983. – 405 с.

4. Лапин И. П. Плацебо и терапия. - «Лань», 2000. - 224 с. [Lapin I. P. Placebo and therapy. - “Lan”, 2000. - 224 p. In Russian]
5. Moeller H.-J. Psychiatry und Psychotherapie. – Stuttgart, 2001.
6. Miller G. F. The Placebo Effect: Ethical and Conceptual Issues. - 2009.
7. Muth B. Estimating drug effects in the presence of placebo response: Causal inference using growth mixture modeling. Statistics in Medicine. / B. Muth, H.C. Brown // Statist. Med. – 2009.- 28. - pp. 3363–3385.
8. Faria V. Imaging the placebo response: A neurofunctional review. // European Neuropsychopharmacology.- 2008.-V18.- 7.- pp. 473-485.
9. Machulska A. Promoting smoking abstinence in smokers willing to quit smoking through virtual reality-approach bias retraining: a study protocol for a randomized controlled trial. / A. Machulska, T. Eiler, A. Grünewald, R. Brück, K. Jahn, B. Niehaves, H. Ullrich, T. Klucken // Trials. - 2020. - 26. - 21. - 1. - pp.227. doi: 10.1186/s13063-020-4098-5.
10. Кондрашенко В.Т. Общая психотерапия: / В.Т. Кондрашенко, Д.И. Донской, С.А. Игумнов // Руководство для врачей. 4-е изд., перераб. и доп. - Минск: «Вышша школа», 1999; 524 с.
11. Beecher H.K. The Powerful Placebo. - McGill University Libraries, 2010.
12. Mizin V. Bioinformative nonverbal interaction with the psychosomatic models. // Abstracts of 1 Baltic Sea Conference on Psychosomatics and Psychotherapy. - Kiel,1992.- p.134.
13. Мизин В.И. Физические методы диагностики и лечения в психосоматической медицине: концептуальный обзор / В.И. Мизин, С.С. Яновский, Т.С. Яновский // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2019. - 4.- с.132-143 [Mizin V.I., Yanovsky S.S., Yanovsky T.S. Physical methods of diagnosis and treatment in psychosomatic medicine: a conceptual review // Bulletin of Physiotherapy and Balneology. - 2019. - 4.- p.132-143. In Russian]
14. Damien F.G. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects / F.G. Damien, T.J. Kaptchuk, F. Miller, F. Benedetti // Lancet. - 2010.- 375.- pp. 686–95.
15. Lidstone S.C. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. / S.C. Lidstone , M. Schulzer, K Dinelle, E. Mak, V. Sossi, T.J Ruth, R. Fuente-Fernández, A.G.Phillips , A.J. Stoessl // Arch Gen Psychiatry.- 2010.- 67.-8.- pp. 857-865.
16. Хайлов П.М. Плацебо и доказательная медицина. // Медицинские

технологии. Оценка и выбор. - 2012. - 1.- 7. - с. 10-16. [Khaylov P.M. Placebo and evidence-based medicine. // Medical technology. Rating and selection. - 2012. - 1.- 7. - с. 10-16. In Russian]

17. von Blanckenburg P. Assessing patients' preferences for breaking Bad News according to the SPIKES-Protocol: the MABBAN scale. / P. von Blanckenburg, M. Hofmann, W. Rief, U. Seifart, C. Seifart // Patient. Educ. Couns. -2020.- 27. - pii: S0738-3991(20)30110-5. doi: 10.1016/j.pec.2020.02.036. [Epub ahead of print].

18. Vallance A.K. Something out of nothing: the placebo effect // Advances in Psychiatric Treatment. - 2006.- 12.- pp. 287–296.

19. Rogasch N.C. The effects of NMDA receptor blockade on TMS-evoked EEG potentials from prefrontal and parietal cortex. / N.C. Rogasch, C. Zipser, G. Darmani, T.P. Mutanen, M. Biabani, C. Zrenner, D. Desideri, P. Belardinelli, F. Müller-Dahlhaus, U. Ziemann // Sci Rep. – 2020.- 21.-10.-1.- p. 3168. doi: 10.1038/s41598-020-59911-6

20. Kaptchuk T.J. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. / T.J. Kaptchuk, W.B. Stason, R.B. Davis, A.T.R. Legedza, R.N. Schnyer, C.E. Kerr, D.A. Stone, B.H. Nam, I. Kirsch, R.H. Goldman // BMJ. - 2006. – 1.

21. Gandara V. Systematic Review of The Potential Use of Neurofeedback in Patients with Schizophrenia. / V. Gandara, J.A. Pineda, I.W. Shu, F.A. Singh // Schizophr Bull. – 2020.- 2. pii: sgaa005. doi: 10.1093/schizbullopen/sgaa005. [Epub ahead of print].

22. Gorman I. Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. / I. Gorman, A. Belser, A. Jerome, C. Hennigan, B. Shechet, S. Hamilton, B. Yazar-Klosinski, A. Emerson, A. A. Feduccia // J Trauma Stress.- 2020.- Feb 19. doi: 10.1002/jts.22479. [Epub ahead of print].

References

1. Boehm K. Does the model of additive effect in placebo research still hold true? A narrative review / K. Boehm, B. Berger, U. Weger, P. Heusser // *Journal of the Royal Society of Medicine Open*. - 2017.- 8.-3.- pp. 1–11.
2. Shapiro H.A. Historic and heuristic definition of placebo // *Psychiatry*. – 1964. - 27. - pp. 52-58.
3. Konechny R., Boukhal M. *Psychology in medicine*. / R. Konechny, M. Boukhal - Prague: “Avicenum”, 1983. - 405 p.
4. Lapin I. P. Placebo and therapy. - "Lan", 2000. - 224 p. [Lapin I. p. placebo and therapy. - "Lan", 2000. - 224 p. In Russian]
5. Moeller H.-J. *Psychiatrie und Psychotherapie*. – Stuttgart, 2001.
6. Miller G. F. *The Placebo Effect: Ethical and Conceptual Issues*. - 2009.
7. Muth B. Estimating drug effects in the presence of placebo response: Causal inference using growth mixture modeling. *Statistics in Medicine*. / B. Muth, H.C. Brown // *Statist. Med.* – 2009.- 28. - pp. 3363–3385.
8. Faria V. Imaging the placebo response: A neurofunctional review. // *European Neuropsychopharmacology*.- 2008.-V18.- 7.- pp. 473-485.
9. Machulska A. Promoting smoking abstinence in smokers willing to quit smoking through virtual reality-approach bias retraining: a study protocol for a randomized controlled trial. / A. Machulska, T. Eiler, A. Grünewald, R. Brück, K. Jahn, B. Niehaves, H. Ullrich, T. Klucken // *Trials*. - 2020. - 26. - 21. - 1. - pp.227. doi: 10.1186/s13063-020-4098-5.
10. Kondrashenko V. T. *General psychotherapy* / V. T. Kondrashenko, D.I. Donskoy, S. A. Igumnov // *A guide for doctors*. 4th ed., pererab. and add. - - Minsk: "vysheyshaya shkola", 1999; 524 p.
11. Beecher H.K. *The Powerful Placebo*. - McGill University Libraries, 2010.
12. Mizin V. Bioinformative nonverbal interaction with the psychosomatic models. // *Abstracts of 1 Baltic Sea Conference on Psychosomatics and Psychotherapy*. - Kiel,1992.- p.134.
13. Mizin V. I. Physical methods of diagnosis and treatment in psychosomatic medicine: a conceptual review / V.I. Mizin, S.S. Yanovsky, T. S. Yanovsky // *Bulletin of physiotherapy and balneology*. - 2019. - 4.- pp. 132-143
14. Damien F.G. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects / F.G. Damien, T.J. Kaptchuk, F. Miller, F. Benedetti // *Lancet*. - 2010.- 375.- pp. 686–95.
15. Lidstone S.C. Effects of expectation on placebo-induced dopamine

release in Parkinson disease. / S.C. Lidstone, M. Schulzer, K. Dinelle, E. Mak, V. Sossi, T.J. Ruth, R. Fuente-Fernández, A.G. Phillips, A.J. Stoessl // *Arch Gen Psychiatry*. - 2010. - 67.-8.- pp. 857-865.

16. Khaylov P. M. Placebo and evidence-based medicine. // *Medical technology. Evaluation and selection*. - 2012. - 1.- 7. - с. 10-16.

17. von Blanckenburg P. Assessing patients' preferences for breaking Bad News according to the SPIKES-Protocol: the MABBAN scale. / P. von Blanckenburg, M. Hofmann, W. Rief, U. Seifart, C. Seifart // *Patient. Educ. Couns.* -2020.- 27. - pii: S0738-3991(20)30110-5. doi: 10.1016/j.pec.2020.02.036. [Epub ahead of print].

18. Vallance A.K. Something out of nothing: the placebo effect // *Advances in Psychiatric Treatment*. - 2006.- 12.- pp. 287–296.

19. Rogasch N.C. The effects of NMDA receptor blockade on TMS-evoked EEG potentials from prefrontal and parietal cortex. / N.C. Rogasch, C. Zipser, G. Darmani, T.P. Mutanen, M. Biabani, C. Zrenner, D. Desideri, P. Belardinelli, F. Müller-Dahlhaus, U. Ziemann // *Sci Rep*. – 2020.- 21.-10.-1.- p. 3168. doi: 10.1038/s41598-020-59911-6

20. Kaptchuk T.J. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. / T.J. Kaptchuk, W.B. Stason, R.B. Davis, A.T.R. Legedza, R.N. Schnyer, C.E. Kerr, D.A. Stone, B.H. Nam, I. Kirsch, R.H. Goldman // *BMJ*. - 2006. – 1.

21. Gandara V. Systematic Review of The Potential Use of Neurofeedback in Patients with Schizophrenia. / V. Gandara, J.A. Pineda, I.W. Shu, F.A. Singh // *Schizophr Bull*. – 2020.- 2. pii: sgaa005. doi: 10.1093/schizbullopen/sgaa005. [Epub ahead of print].

22. Gorman I. Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. / I. Gorman, A. Belser, A. Jerome, C. Hennigan, B. Shechet, S. Hamilton, B. Yazar-Klosinski, A. Emerson, A. A. Feduccia // *J Trauma Stress*. - 2020.- Feb 19. doi: 10.1002/jts.22479. [Epub ahead of print].

Свидения об авторах: Тарас Сергеевич Яновский - к.м.н., старший научный сотрудник, врач-психотерапевт, тел.: +7(978) 723-08-50, e-mail: taras.yanovsky@gmail.com