

Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
1119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Плацебо-аналгезия

Плацебо — это лекарства, устройства или другие виды лечения, которые физически и фармакологически инертны. Эффекты плацебо представляют собой терапевтические ответы на контекст лечебного процесса. Они опосредуются такими факторами, как обучение пациента, его ожидания, связанные с лечением, социальные условия, особенности когнитивного функционирования и др., и могут влиять на клинические и физиологические реакции, обусловленные состоянием здоровья. Анальгетические эффекты плацебо при различных формах болевых синдромов достигают 25–80%. В формировании плацебо-аналгезии участвуют мозговые структуры, которые относятся к «болевым матрице» и задействованы в базовых процессах перцепции, механизмах модуляции боли и ряде других когнитивных и аффективных процессов, а также эмоциональных реакций, не вызванных болью. Углубленные представления о механизмах действия плацебо-аналгезии позволяют оптимизировать стратегии современной терапии боли.

Ключевые слова: боль; плацебо; ноцебо; аналгезия.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР. Плацебо-аналгезия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):108–115.

Placebo analgesia

Tabeeva G.R.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Placebos are drugs, devices, or other treatments that are physically and pharmacologically inert. The placebo effects are therapeutic responses to the context of the treatment process. They are mediated by factors, such as training of a patient, his/her expectations associated with treatment, as well as social conditions, the features of cognitive functioning, etc. and can affect the clinical and physiological responses caused by the health status. The analgesic effects of placebo in different types of pain syndromes reach 25–80%. The formation of placebo analgesia involves the brain structures that belong to the pain matrix and are implicated in the basic processes of perception, in the mechanisms of pain modulation, and in a number of other cognitive and affective processes, as well as in the emotional reactions not caused by pain. A deeper understanding of the mechanisms of action of placebo analgesia can optimize the strategy of current pain therapy.

Keywords: pain; placebo; nocebo; analgesia.

Contact: Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR. Placebo analgesia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):108–115.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-108-115

Плацебо — это лекарства, устройства или другие виды лечения, которые физически и фармакологически инертны. Эффекты плацебо представляют собой терапевтические ответы на лечебный процесс, которые реализуются посредством механизмов, не связанных со специфическим действием метода лечения. Они опосредуются различными факторами, включая обучение, ожидания пациента, социальные условия, особенности когнитивного функционирования и могут влиять на различные клинические и физиологические реакции, обусловленные состоянием здоровья. Плацебо-вмешательства не должны оказывать прямого терапевтического воздействия на организм. Тем не менее хорошо известно, что практически любой метод лечения обладает информационной нагрузкой (психические, социальные и физические сигналы), формирующей основу контекста, связанного с терапевтическим воздействием. Этот контекст активно интерпретируется и формирует у пациента определенные ожидания, воспоминания и эмоции, которые, в

свою очередь, могут влиять на связанные со здоровьем психические и физиологические ответы. Таким образом, эффекты плацебо — сложная реакция мозговых систем на контекстную информацию, которая способствует улучшению состояния здоровья [1]. Между тем возможна и иная интерпретация контекстной информации, относящейся к тому или иному методу лечения, в виде ухудшения состояния здоровья. Эти эффекты обозначают как *ноцебо*.

Понимание эффектов плацебо и ноцебо чрезвычайно важно и для нейробиологии, и для клинической медицины. Клиническое значение плацебо существенно при различных заболеваниях [1], а в некоторых случаях обуславливает наличие объективной патологии [2] и показатели выживаемости пациентов [3]. В целом значительная часть терапевтических эффектов наркотиков, хирургических манипуляций, психотерапии и других методов лечения может быть вызвана контекстом лечения и, следовательно, влиянием плацебо, а не собственно лечения [4].

В экспериментальной медицине анализ эффектов плацебо позволяет понять, каким образом мозговые системы, обрабатывающие текстовую информацию, действуют на физиологию и клинически значимые результаты терапии. У человека существуют уникальные возможности формирования определенного контекста, который помогает адаптировать наши реакции к потребностям и условиям конкретной ситуации [5]. В клинической медицине контекст содержит разнообразные психологические элементы, включающие узнаваемые ассоциации между сигналами (например, белый халат врача) и прошлыми положительными и отрицательными переживаниями, концептуальными представлениями. Они формируются в виде характерных «подсказок», которые вызывают определенные ожидания от лечения и клинических ситуаций (например, характер взаимоотношений с врачом). Эффекты плацебо имеют много закономерностей, общих с информационным контекстом, формирующимся в процессе зрительного восприятия, памяти, принятия решений, физического и когнитивного функционирования [4]. Нейробиология плацебо-эффектов — новое, быстро развивающееся направление, которое объединяет разнообразные области нейробиологии человека и животных: поведенческие, эмоциональные реакции, физиологические закономерности, нейровизуализационные маркеры и др.

История вопроса

Термин «плацебо» (от лат. *placebo* — буду угоден, понравлюсь) упоминается в переводе греческого варианта Ветхого Завета и впервые встречается в медицинских текстах в XVIII в. для описания неэффективного лечения [6]. Однако первое определение плацебо дал Р. Ноорег в 1811 г. в «Медицинском лексиконе»: «...свойство любого средства оказывать не столько лечебный эффект, сколько нравиться пациенту» [6]. Начало систематических исследований эффектов плацебо относится ко времени Второй мировой войны, когда анестезиолог Н.К. Beecher отметил, что тяжелораненым в зоне военных действий намного реже требовались анальгетики по сравнению с пациентами с аналогичными травмами в гражданских госпиталях (25% против 80%). В 1955 г. Н.К. Beecher и К. Henry [7] на основе своих наблюдений опубликовали статью «The Powerful Placebo», которая положила начало систематическим исследованиям плацебо. Уже тогда Н.К. Beecher высказывал предположение, что плацебо может давать клинически значимые эффекты, однако в последующем это утверждение было поставлено под сомнение из-за того, что не существовало доказательств клинической эффективности плацебо, за исключением некоторого влияния на тревогу, болевые реакции и другие незначительные проявления. Плацебо стало рассматриваться как синоним слова «пустышка» и использоваться для сравнения эффектов лекарственных средств (ЛС) в клинических исследованиях. С этого времени многочисленные работы в различных областях медицины продемонстрировали сложный характер эффектов плацебо, сопровождающихся широким кругом психофизиологических ответов. Высокая клиническая эффективность плацебо зарегистрирована при ряде состояний [8, 9], при этом наиболее изученной является плацебо-аналгезия.

Биологические механизмы плацебо-аналгезии впервые зарегистрированы в 1978 г., на основании наблюде-

ний, в которых анальгетические эффекты плацебо подавлялись опиоидным антагонистом налоксоном, что указывало на активацию эндогенной опиоидной системы индуцированными плацебо-ожиданиями обезболивания [10]. Уже тогда J.D. Levine и соавт. [10] показали, что метод введения ЛС может влиять на анальгетический ответ и эффект плацебо может быть устранен с помощью скрытой процедуры лечения и, наоборот, усилен при использовании открытой процедуры. При этом плацебо обладает такой же мощной анальгетической способностью, как скрытая инъекция 8 мг морфина. В дальнейшем исследования разных типов болевых синдромов с использованием плацебо систематически демонстрировали, что ожидания потенциального эффекта обезболивания имеют реальные физиологические последствия. Примечательно, что при применении плацебо можно получить как положительный, так и отрицательный эффект (ноцебо).

Термин «ноцебо» (от лат. *nocebo* — причиню вред) предложен в 1961 г. W. Kennedy [11] для обозначения ухудшения симптомов заболевания при использовании активного ЛС или индифферентного воздействия. Это самостоятельный феномен, который не является ятрогенным действием лекарств и не связан с истинными фармакологическими побочными эффектами. Соответственно, применительно к исследованиям этих процессов у пациентов с болевыми синдромами используют термины «плацебо-аналгезия» и «ноцебо-гипералгезия». В результате в клинической практике ноцебо стало рассматриваться как проявление негативного влияния на пациента активных веществ. Понятие «ноцебо» применимо, в частности, к случаям, когда пациент начинает принимать лекарство и отмечает «побочные эффекты», которые традиционно не упоминаются в литературе и нехарактерны для этого препарата. Важность этой концепции в том, что такие «побочные эффекты» предполагают потенциальное прекращение лечения и, следовательно, искажают информацию о реальной эффективности препарата [12].

Эффекты плацебо использовались на протяжении всей истории медицины, чтобы успокоить пациента, уменьшить тревогу. По широко распространенному мнению, плацебо может заставить больного «чувствовать себя лучше», и наличие эффекта плацебо предполагает, что симптомы не вызваны реальной или органической болезнью. Однако клинические исследования, напротив, демонстрируют значимое объективное действие плацебо при самых разных состояниях. При этом влияние плацебо на здоровье осуществляется при посредстве разнообразных реакций — поведенческих, вегетативных, эндокринных и иммунных [4]. Эти наблюдения показывают клиническую реальность и воспроизводимость эффектов плацебо.

Изучение плацебо важно еще и потому, что в большинстве клинических исследований не предусмотрен контроль с включением группы пациентов с естественным течением заболевания. Единичные исследования с таким дизайном позволяют выявить объективное влияние плацебо на ключевые клинические параметры при многих заболеваниях. При этом эффекты плацебо могут быть такими же выраженными, как и эффекты активного ЛС [13], или даже превосходить их [14], могут снизить уровень инвалидизации и улучшить качество жизни пациента на месяцы или более. В некоторых случаях, особенно при сердечно-сосу-

дистых заболеваниях, приверженность плацебо-препаратам связана с уменьшением смертности. Наиболее изученными эти закономерности являются при различных формах хронической боли.

Клинические исследования плацебо-аналгезии

Плацебо используют в клинических исследованиях с открытым (open-label) и закрытым (слепым) дизайном. В открытом исследовании как исследователи, так и другие участники знают, какое лечение проводится. В закрытом (слепом) исследовании пациенты (одиночное слепое) или все участники (двойное слепое) не проинформированы о том, какое лечение применяется. В клинической практике и клинических исследованиях плацебо часто используют открыто. Значение открытого использования плацебо хорошо демонстрирует работа L. Colloca и соавт. [9], которые установили, что у пациентов с болевыми синдромами, которых включали в обучающие информационные программы, длительное применение разных доз плацебо приводило к появлению поведенческих и биологических ответов, аналогичных таковым активных ЛС. Клинические наблюдения показывают, что использование плацебо после многократного применения активного лечения (например, морфина) сопровождается эффектом, подобным действию активного ЛС. Терапевтический эффект в этих случаях выше, чем при использовании только плацебо [8]. J.E.G. Charlesworth и соавт. [15] провели систематический обзор нескольких исследований открытого применения плацебо и пришли к выводу, что использование плацебо в клинической практике может быть экономически выгодным для облегчения умеренной боли и депрессии. Преднамеренное использование эффектов плацебо практикуется врачами повсеместно. Так, масштабный опрос клиницистов из 12 разных стран показал, что от 17 до 80% врачей применяют в качестве плацебо сахарные таблетки, инъекции физиологического раствора и др. [16].

Изучение эффектов плацебо при болевых синдромах сопряжено с рядом трудностей. Поскольку уровни боли подвержены закономерным колебаниям, бывает сложно провести границу между эффектами естественного течения заболевания и плацебо-ответом и плацебо-эффектом. Несмотря на несколько попыток достижения консенсуса в отношении дефиниций, термины «плацебо-ответ» и «плацебо-эффект» используются в литературе как взаимозаменяемые. В клинических исследованиях, в которых плацебо служит контролем действия активного ЛС, плацебо-ответ расценивается как изменение симптома после введения инертного агента (плацебо). Плацебо-ответ, как правило, не сравнивается с аналогичными показателями контрольной группы без лечения, и поэтому он не может быть отделен от влияния факторов, определяющих естественное течение заболевания.

С момента проведения первых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в прошлом веке и по сегодняшний день механизмы плацебо вызывают оживленные дискуссии. В настоящее время известно, что при некоторых формах патологии плацебо демонстрирует крайне высокий эффект, сопоставимый с действием ЛС. Например, наименьший эффект плацебо выявляется в исследованиях с такими конечными точка-

ми, как случаи инсульта, смерти и инфаркта миокарда. А в неврологической практике наиболее значимые эффекты плацебо наблюдаются в исследованиях болевых синдромов, особенно при невропатической боли и первичной головной боли.

При оценке роли плацебо-аналгезии у пациентов с различными цефалгическими синдромами, помимо психологических и физиологических механизмов, обсуждается и ряд других проблем. Во-первых, исходно многие типы головной боли (мигрень и головная боль напряжения) протекают в виде приступов, которые проходят самостоятельно. Во-вторых, течение этих заболеваний характеризуется спонтанными ремиссиями, что может неправильно интерпретироваться как влияние плацебо. В исследованиях эффективности аспирина и метоклопрамида эффект плацебо составляет в среднем 25% и мало отличается от эффективности действующего ЛС. А в клинических исследованиях триптанов эффект плацебо при купировании острого приступа мигрени достигает 30% [17].

Еще более удивительны эффекты плацебо, наблюдаемые в исследованиях невропатической боли. Например, в систематическом обзоре W. Häuser и соавт. [18] показано, что в группах с применением активного ЛС анальгетическое действие было обусловлено плацебо у 45% пациентов с диабетической невропатией и у 62% — с фибромиалгией [18]. Исходя из этих данных, логичнее было бы сопоставлять эффекты исследуемого препарата с анальгетическим действием известного ЛС, а не плацебо. Это и многие другие исследования наглядно демонстрируют, что применение плацебо для контроля лечения невропатической боли не оптимально.

По сравнению с действием плацебо об эффектах ноцебо известно гораздо меньше, потому что моделирование реакций ноцебо является стрессовой процедурой и сопровождается очевидными негативными последствиями, что с этической точки зрения является существенным ограничением для исследования. Однако, несмотря на отсутствие специальных исследований, в клинических испытаниях проводится эпидемиологический анализ этих эффектов. При этом общепринятая практика медицинской отчетности такова, что вся информация о неблагоприятных событиях, наблюдавшихся в ходе данной активной медикаментозной терапии и ранее не упоминавшихся в литературе, регистрируется и подвергается анализу.

Знание нейробиологии и психологии плацебо- и ноцебо-эффектов важно как для фундаментальных и клинических исследований, так и для клинической практики. В клинических испытаниях, в которых активное лечение сравнивается с плацебо, наряду с изучением механизмов этих эффектов можно более точно оценить их и попытаться свести к минимуму, изменив дизайн исследований. Кроме того, лучшее понимание этих эффектов может повлиять на выбор приоритетных стратегий лечения в клинической практике. Сегодня стоит задача изучения нейробиологических эффектов плацебо и ноцебо для целостного понимания всех процессов, связанных с лечением больных.

Нейробиология плацебо-аналгезии

Клинико-экспериментальные данные показывают, что среди эффектов плацебо стабильно регистрируются

разнообразные реакции вегетативной и нейроэндокринной систем. Примером является исследование дозозависимых эффектов плацебо, в котором оценивались уровни боли, автономные реакции (кожное сопротивление, зрачковые реакции и др.) и электрофизиологические параметры [19]. Его участники получали три идентичных инертных крема, которые в соответствии с инструкцией различались по выраженности противоболевого действия. Применяя различные по интенсивности болевые стимулы, авторы продемонстрировали четкие противоболевые эффекты с характерными вегетативными реакциями пропорционально дозе плацебо. Эта парадигма, называемая обучением реагирования, позволяет манипулировать процессами ассоциативного обучения и когнитивного ожидания и является классической моделью изучения эффектов плацебо в экспериментальных условиях. Вместе с тем применение плацебо может сопровождаться и гормональными реакциями, которые опосредуются активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Более того, показано, что реакции усиления боли (ноцебо-эффект) при применении инертных агентов могут сопровождаться увеличением уровня периферического кортизола, что блокируется бензодиазепиновыми анксиолитиками [20]. Известно, что применение агониста серотониновых рецепторов суматриптана сопровождается повышением уровня кортизола и гормона роста. У экспериментальных животных после повторных инъекций суматриптана введение физиологического раствора само по себе вызывало увеличение уровня обоих гормонов [21]. В клинических условиях эти эффекты также воспроизводились, даже в случаях с использованием инструкций, предполагающих противоположные ожидания [22]. Эффекты плацебо могут вызывать активацию и других гормональных систем, в том числе регулирующих пищевое поведение [22].

Наиболее убедительные эффекты плацебо продемонстрированы в исследованиях с применением модели фармакологического кондиционирования, например при использовании вкусовых раздражителей (ароматизированный напиток) одновременно с иммунодепрессантами (циклоспорин). Как у человека, так и у грызунов последующее воздействие только на вкусовые рецепторы подавляло периферические иммунные ответы, в том числе пролиферацию Т-лимфоцитов, высвобождение интерлейкина 2 и интерферона из периферических лимфоцитов [23]. Манипуляции с плацебо могут влиять на воспалительные реакции. Например, ознакомление с рекламной информацией о ЛС и последующее введение плацебо в качестве антигистаминного препарата сопровождалось уменьшением размера кожной реакции на специфический аллерген [24]. В экспериментах с вербальными манипуляциями вероятности появления головной боли в ответ на физические стимулы показано повышение уровня простагландина, который подавлялся введением плацебо [25]. Примечательно, что этот эффект наблюдался у всех участников исследования, хотя информация была предоставлена лишь одному из них и передана через социальные сети другим, что демонстрирует значение психологического контекста в осуществлении физиологических реакций плацебо.

Современные методы нейровизуализации, включая функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ), молекулярную визуализацию глюкозы, дофамина

и опиоидной активности с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), электроэнцефалографию и магнитоэнцефалографию, позволили получить много новых данных о нейробиологии эффектов плацебо. За последние 12 лет почти 40 ПЭТ- и фМРТ-исследований влияния плацебо на болевые проявления способствовали углубленному пониманию функционирования систем, которые участвуют в плацебо-аналгезии и ноцебо-гипералгезии. Основные системы болевого процессинга могут служить мишенями для изучения механизмов плацебо-индуцированной аналгезии. В качестве таких мишеней могут рассматриваться структуры медиального таламуса, первичная и вторичная (S2) соматосенсорная кора, а также дорзальные (dpINS), срединные и передние (aINS) отделы инсулярной извилины и дорзальные отделы передней угловой извилины (dACC). Применение плацебо может подавлять индуцированную болевой стимуляцией активность всех этих областей, причем наиболее заметны эти эффекты в dACC, таламусе и aINS [26]. Во многих исследованиях получена прямая зависимость между выраженностью плацебо-аналгезии и степенью снижения активации этих зон в ответ на повреждающий стимул [26].

Боль — это комплексный сенсорный процесс, который включает в себя также когнитивный и эмоционально-аффективный домены, при этом неясно, на какие аспекты процесса формирования и оценки боли влияют разные виды плацебо. Многие мозговые структуры, которые относятся к «болевым матрицам» и участвуют в формировании плацебо-аналгезии, обеспечивают ряд других когнитивных и аффективных процессов, в том числе базовые процессы перцепции и принятия решений [27], а также эмоциональные реакции, не вызванные болью [28]. Областями, наиболее тесно связанными с ноцицептивной обработкой и наиболее специфичными для формирования боли, являются dpINS и S2, которые также осуществляют эффекты плацебо-аналгезии [26]. Нейровизуализационные исследования демонстрируют, что в плацебо-аналгезии задействованы эндогенные механизмы модуляции боли с участием разнообразных систем на нескольких уровнях нейроматрикса — от спинного мозга до префронтальной коры (PFC) [29]. Ключевым звеном здесь являются нисходящие системы модуляции боли, включающие в себя проекции от ствола мозга к спинному мозгу, которые могут облегчать или редуцировать ноцицептивные ответы. Эти системы содержат множество нейрорхимических структур, среди которых особая роль отводится центральным опиоидергическим путям, проходящим от околводопроводного серого вещества (PAG) через рострорентральный продолговатый мозг (RVM) к спинному мозгу. PAG получает прямые проекции от вентромедиальной, вентролатеральной PFC, миндалевидного комплекса, прилежащего ядра (NAc) и гипоталамуса [30], что обеспечивает контроль со стороны PFC и лимбической системы как над ноцицептивной афферентацией, так и над центральным контуром болевого процесса [28].

J.D. Levine и соавт. [10], а затем в многочисленных исследованиях было показано, что плацебо-аналгезия может блокироваться опиоидным антагонистом налоксоном. Специальные исследования фМРТ-активности опиоид-содержащих структур, особенно PAG и RVM, обнаружили индуцированное плацебо увеличение активности μ -опиоидной системы в PAG [31]. Последовательное плацебо-индуциро-

ванное повышение уровня оксигенации в PAG наблюдается не только в ответ на плацебо, но и в условиях ожидания его применения и коррелирует с выраженностью анальгезии [32]. Важно отметить, что эффект плацебо в отношении активации структур PAG и RVM, а также связанной с болью активности мозга подавляется налоксоном [31]. Активация эндогенной опиоидной системы может угнетать трансмиссию ноцицептивных сигналов в заднем роге спинного мозга, а применение плацебо — подавлять спинальные реакции на болевые стимулы [32] и эффект вторичной гипералгезии в пределах зоны болевой стимуляции [33]. В то же время плацебо-гипералгезия может усиливать спинальные ноцицептивные рефлексы и нивелировать эффекты обезболивающих процедур [33].

В плацебо-аналгезии участвуют системы модуляции боли. В условиях применения болевой стимуляции наиболее значимые активационные сдвиги наблюдаются в дорсолатеральных и вентромедиальных отделах PFC, поясной извилины и орбитофронтальной коре. Увеличение активности в этих областях, как правило, коррелирует со степенью субъективно ощущаемой анальгезии. Одновременно отмечается увеличение активности многих из этих регионов в условиях ожидания болевого стимула, которое может быть предиктором индивидуальных различий в плацебо-аналгезии [34]. Особое значение в механизмах плацебо-аналгезии придается рассмотрению состояния функциональных связей в пределах болевого нейроматрикса. Вызванная применением плацебо активация дорсолатеральной PFC ассоциируется с повышенной активностью в PAG, и специфические методы фМРТ позволяют установить, что высокий уровень плацебо-ответов зависит от плотности коммуникативных волокон трактов, связывающих разные отделы PFC с PAG [35]. Изучение с помощью фМРТ функциональных связей между PFC и NAc показывает предиктивную роль этих структур в развитии хронической боли в спине [32], что предполагает их участие в эффектах долговременного болевого поведения. NAc может также иметь важное значение для прогнозирования индивидуальных различий плацебо-эффектов и для выявления плацебо-респондентов. Выраженность плацебо-анальгетических реакций определяется структурными и функциональными характеристиками NAc, в том числе активностью опиоидергических систем [31]. Объем серого вещества NAc и плацебо-реакции также положительно коррелируют с индивидуальными характеристиками, такими как оптимизм, высокая мотивированность в поиске вознаграждения и др. [31]. Поэтому межличностные различия в структуре и функции NAc могут расширить представления о том, почему некоторые люди являются плацебо-респондентами, а другие — нет.

Нейропсихология плацебо-аналгезии

В последние десятилетия психологические аспекты формирования плацебо-аналгезии активно изучаются. Облегчение симптомов заболевания возможно благодаря особенностям восприятия и убеждений пациента относительно лечения и зависит от любых факторов, связанных с процессом терапии. Механизмы эффектов плацебо, скорее всего, не являются специфичными только для плацебо и сопровождают практически любой тип лечения. Стандартный открытый процесс терапии осуществляется двумя путями: за счет специфического действия ЛС, с одной стороны, и за

счет эффектов контекста лечения — с другой [36]. В некоторых случаях эффект контекста лечения может быть эквивалентным, а в некоторых — и более высоким, чем собственно эффект ЛС. Исследования механизмов плацебо направлены на выделение этих эффектов контекста и, соответственно, на оценку закономерности обеспечения процессов эндогенной саморегуляции и самоконтроля.

Когда сравниваются индифферентное и действующее вещества, предполагается, что эффекты последнего обусловлены непосредственно свойствами ЛС. Эффекты плацебо связаны непосредственно с участием исследования или пациентом, проходящим лечение. В стандартных условиях, при открытом способе лечения, пациент получает информацию о проводимом лечении. Таким образом, терапевтический эффект данного метода складывается из действия собственно ЛС и ответа пациента на лечение (эффекты контекста) [37]. Поэтому улучшение симптомов, возникающее в результате лечения при многих расстройствах, частично объясняется эффектами плацебо. Изменение любых условий окружающей среды может усилить или уменьшить клиническую эффективность лечения. Поскольку эффекты плацебо — неотъемлемая часть открытого введения ЛС, они являются важным компонентом лечения, которым можно манипулировать для достижения желаемых результатов. Эффект плацебо в этих случаях рассматривается уже не просто как контроль действия ЛС, а скорее как полезный инструмент улучшения стандартных схем лечения. Даже при использовании открытого введения плацебо вместо ЛС ознакомление пациентов с эффектами плацебо может способствовать достижению лучшего результата лечения, чем у пациентов, не обладающих такой информацией [38]. Понимание того, как и почему возникают плацебо-эффекты, может позволить клиницистам и исследователям использовать эти эффекты для улучшения реакции пациентов на лечение при широком спектре клинических расстройств.

Контекст лечения весьма разнообразен и включает в себя множество факторов, которые могут влиять на эффекты плацебо: ожидание облегчения симптомов, общение с врачом, атрибуты скрытой и открытой процедуры лечения и предшествующий опыт терапии в целом [39]. В совокупности эти и другие факторы запускают «активные» составляющие, которые и вызывают эффект плацебо. Любая целенаправленная или случайная манипуляция этими факторами может повлиять на терапевтический результат. Чтобы успешно использовать эти составляющие контекста лечения, необходимо исследовать их механизмы.

Адаптивная роль ЦНС состоит, в частности, в формировании оптимальных форм поведения в меняющихся условиях внешней среды. Одним из важных способов этой адаптации является использование контекстной информации для оптимизации процесса восприятия, высокого уровня селективного внимания. Например, функция ганглиозных клеток сетчатки заключается не столько в реагировании на стимуляцию, сколько в поддержании тонически активированного состояния в ожидании движущегося стимула [40], который позволяет воспринимать движущиеся объекты. Подобное «предиктивное поведение» наблюдается при активации нейронов в разных областях мозга, а теории «предиктивного кодирования» предполагают, что этот механизм является универсальным для нервной системы человека [40]. В соответствии с этой концепцией по-

веденческая реакция на потенциально угрожающие стимулы может варьироваться в зависимости от окружающего контекста. Сами поведенческие ответы, таким образом, определяются не столько восприятием, сколько его прогностическими процессами и зависят от контекста события, и каждый из них вызывает разные реакции в зависимости от особенностей контекста. Вполне вероятно, что эффекты плацебо представляют собой специфические механизмы процессов адаптации, которые подготавливают организм к реакции на ожидаемые стимулы и события на основе контекстных сигналов.

Боль носит адаптивный характер, поскольку она выполняет защитную функцию и увеличивает выживаемость в опасных для жизни ситуациях. Однако боль не является достоверным проявлением истинного повреждения ткани или прямым эффектом восходящей ноцицептивной афферентации [37]. Скорее она является изменчивой формой адаптации, которая, как и другие адаптивные ответы, формируется под влиянием ожидаемых результатов на основе контекстной информации [41]. Этот контекст может включать факторы окружающей среды, внутреннее состояние и когнитивно-ориентированные цели [42]. Гибкость связи между болевым опытом и функциональным соматическим состоянием обеспечивает возможность для адаптации, чтобы наделить индивида соответствующим объемом информации для достижения текущих мотивационных целей.

В экспериментальных условиях для выявления эффектов плацебо-аналгезии часто используются манипуляции с процессами ожидания. В экспериментах, направленных на снижение уровня предполагаемого болевого ответа при применении плацебо, как правило, наблюдается уменьшение болевых ощущений и, наоборот, формирование негативных ожиданий вызывает снижение аналгетических эффектов плацебо [42]. Эти закономерные ответы наиболее ярко проявляются у индивидов, наделенных такими чертами, как открытость, оптимистичность и отзывчивость. Между тем, если ожидания облегчения боли подвергаются воздействию каких-либо стимулов или информации о снижении эффективности предполагаемого лечения, то последующий обезболивающий эффект снижается. Даже при манипуляциях с кондиционированием (воздействие болевых стимулов разной интенсивности), когда испытуемым сообщают, что плацебо уменьшит боль, и демонстрируют, как интенсивность боли снижается после введения плацебо, лица, имеющие более низкий уровень ожиданий обезболивания, не сообщают об уменьшении боли при использовании плацебо [43]. При комбинированном моделировании, т. е. манипуляциях с кондиционированием и ожиданиями, достигается более выраженный эффект плацебо-аналгезии. Хотя включение манипуляций с кондиционированием значимо усиливает эффект аналгезии, он может быть полностью нивелирован негативными ожиданиями. Так, предварительное применение болевой стимуляции высокой интенсивности, несмотря на последующее кондиционирование различными стимулами, подавляет эффект плацебо-аналгезии и в последующем препятствует его выработке.

Эффекты формирования ожиданий чрезвычайно важны для модуляции болевого ощущения не только с помощью стандартных парадигм плацебо, но и другими способами. Так, в одном исследовании испытуемым предъявляли условные сигналы, которые были сопряжены с визуальными

представлениями об интенсивности стимула (фотографии термометра), а не с фактическими ощущениями боли [44]. В этой парадигме «символического кондиционирования» участники наблюдали ассоциации между визуальными сигналами и интенсивностью боли, не испытывая реальной физической боли, т. е. при отсутствии какого-либо первичного подкрепления. В другом экспериментальном исследовании применяли визуальные сигналы, которые свидетельствовали о переживаниях боли другими пациентами и были представлены непосредственно перед тем, как участникам предъявлялись болевые стимулы [45]. Интенсивность боли и связанные с ней вегетативные реакции напрямую зависели от полученной визуальной информации. Эта парадигма с «символическим кондиционированием» демонстрирует ассоциацию болевого переживания с формированием процессов ожидания и его ключевую роль в модуляции боли. Таким образом, информационная ценность сигналов является критическим компонентом кондиционирования, которое во многом предопределяет эффект плацебо-аналгезии.

Заключение

В последние годы отмечается существенный прогресс в изучении феномена плацебо-аналгезии. Многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения демонстрируют, что плацебо-аналгезия реально существует и сопровождается клинически значимыми эффектами. Боль является оптимальной моделью для исследования эффектов плацебо по нескольким причинам. Системы, которые индуцируют и модулируют боль, хорошо изучены, установлена связь плацебо-аналгезии и других форм поведенчески вызванного обезболивания с активацией механизмов контроля боли [26]. Кроме того, показаны схожие эффекты плацебо-индуцированного обезболивания как у здоровых лиц, так и в популяциях больных [42]. Наконец, многочисленные исследования нейробиологических механизмов, лежащих в основе других форм модуляции боли, включая влияние эмоциональных факторов, сенсорной стимуляции, эмоционального подкрепления и отвлечения внимания, демонстрируют обширное перекрытие их с механизмами, связанными с плацебо-аналгезией [38, 42].

Концепции плацебо- и ноцебо-эффектов в лечении болевых синдромов вызывают все больший интерес и с практической точки зрения. Эффекты плацебо могут использоваться в клинической практике с соблюдением определенных этических требований к процедуре лечебного воздействия. В то же время плацебо-эффекты крайне затрудняют оценку реального действия изучаемых ЛС, что представляет большую проблему для клинических исследований, которая пока далека от решения. Феномен ноцебо между тем, несомненно, несет значительный негативный потенциал и может препятствовать соблюдению режима приема ЛС, приводить к отказу от лечения, негативно влиять на оценку реальных эффектов ЛС.

Современные представления о механизмах действия плацебо позволяют поднять на более высокий уровень проблему взаимоотношений врача и пациента. Медицинское общение является как вербальным, так и невербальным, причем невербальное общение гораздо эффективнее и способно превратить процесс лечения в плацебо или ноцебо. Таким образом, феномен плацебо-аналгезии дает реальную возможность управлять болью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*. 2014 Nov 5;84(3):623-37. doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.023. Epub 2014 Nov 5.
2. Meissner K. The placebo effect and the autonomic nervous system: evidence for an intimate relationship. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Jun 27;366(1572):1808-17. doi: 10.1098/rstb.2010.0403.
3. Pressman A, Avins AL, Neuhaus J, et al. Adherence to placebo and mortality in the Beta Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Contemp Clin Trials*. 2012 May;33(3):492-8. doi: 10.1016/j.cct.2011.12.003. Epub 2012 Jan 12.
4. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Jul;16(7):403-18. doi: 10.1038/nrn3976.
5. Buchel C, Geuter S, Sprenger C, Eippert F. Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron*. 2014 Mar 19;81(6):1223-1239. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.042.
6. Hooper R. Quincy's Lexicon-Medicum. A New Medical Dictionary. London; 1811.
7. Beecher HK, Henry K. The Powerful Placebo. *J Am Med Assoc*. 1955 Dec 24;159(17):1602-6.
8. Manchikanti L, Boswell MV, Kaye AD, et al. Therapeutic Role of Placebo: Evolution of a New Paradigm in Understanding Research and Clinical Practice. *Pain Physician*. 2017 Jul;20(5):363-386.
9. Colloca L, Enck P, DeGrazia D. Relieving pain using dose-extending placebos: A scoping review. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1590-8. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000566.
10. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978 Sep 23;2(8091):654-7.
11. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World*. 1961 Sep;95:203-5.
12. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 2008 Jul 31;59(2):195-206. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.030.
13. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, et al. Altered placebo and drug labelling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*. 2014 Jan 8;6(218):218ra5. doi: 10.1126/scitranslmed.3006175.
14. Leuchter AF, Hunter AM, Tartter M, Cook I. A. Role of pill-taking, expectation and therapeutic alliance in the placebo response in clinical trials for major depression. *Br J Psychiatry*. 2014 Dec;205(6):443-9. doi: 10.1192/bjp.bp.113.140343. Epub 2014 Sep 11.
15. Charlesworth JEG, Petkovic G, Kelley JM, et al. Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2017 May;10(2):97-107. doi: 10.1111/jebm.12251.
16. Conrad R. The hardest thing to see is what is in front of your eyes - quo vadis placebo analgesia? *J Pain Res*. 2016 Oct 14;9:819-823. eCollection 2016.
17. Diener HC, Schorn CF, Bingel U, Dodick DW. The importance of placebo in headache search. *Cephalalgia*. 2008 Oct;28(10):1003-11. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01660.x. Epub 2008 Aug 22.
18. Häuser W, Bartram-Wunn E, Bartram C, et al. Systematic review: placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy- magnitude and patient-related predictors. *Pain*. 2011 Aug;152(8):1709-17. doi: 10.1016/j.pain.2011.01.050. Epub 2011 Mar 22.
19. Nakamura Y, Donaldson GW, Kuhn R, et al. Investigating dose-dependent effects of placebo analgesia: a psychophysiological approach. *Pain*. 2012 Jan;153(1):227-37. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.024. Epub 2011 Nov 21.
20. Johansen O, Brox J, Flaten MA. Placebo and nocebo responses, cortisol, and circulating β -endorphin. *Psychosom Med*. 2003 Sep-Oct;65(5):786-90.
21. Guo JY, Yuan XY, Sui F, et al. Placebo analgesia affects the behavioral despair tests and hormonal secretions in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Sep;217(1):83-90. doi: 10.1007/s00213-011-2259-7. Epub 2011 Mar 30.
22. Benedetti F, Lopiano L, Lanotte M, et al. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003 May 15;23(10):4315-23.
23. Schedlowski M, Pacheco-Lopez G. The learned immune response: Pavlov and beyond. *Brain Behav Immun*. 2010 Feb;24(2):176-85. doi: 10.1016/j.bbi.2009.08.007. Epub 2009 Aug 19.
24. Kamenica E, Naclerio R, Malani A. Advertisements impact the physiological efficacy of a branded drug. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 6;110(32):12931-5. doi: 10.1073/pnas.1012818110. Epub 2013 Jul 22.
25. Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*. 2014 May;155(5):921-8. doi: 10.1016/j.pain.2014.01.016. Epub 2014 Jan 21.
26. Geuter S, Eippert F, Attar CH, Büchel C. Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *Neuroimage*. 2013 Feb 15;67:227-36. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.029. Epub 2012 Nov 28.
27. Yarkoni T, Poldrack RA, Nichols TE, et al. Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods*. 2011 Jun 26;8(8):665-70. doi: 10.1038/nmeth.1635.
28. Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav Brain Sci*. 2012 Jun;35(3):121-43. doi: 10.1017/S0140525X11000446.
29. Heinricher M, Fields H, Basbaum A. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. Elsevier Health Sciences; 2013. P. 129-42.
30. Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neurosci*. 2003 Oct 10;4:25.
31. Wager T, Scott D. Placebo effects on human-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jun 26;104(26):11056-61. Epub 2007 Jun 19.
32. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 2009 Aug 27;63(4):533-43. doi: 10.1016/j.neuron.2009.07.014.
33. Matre D, Casey KL, Knardahl S. Placebo-induced changes in spinal cord pain processing. *J Neurosci*. 2006 Jan 11;26(2):559-63.
34. Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, Rilling JK. Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci*. 2011 Jan 12;31(2):439-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3420-10.2011.
35. Stein N, Sprenger C, Scholz J, et al. White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain*. 2012 Nov;153(11):2210-7. doi: 10.1016/j.pain.2012.07.010. Epub 2012 Sep 5.
36. Geuter S, Koban L, Wager TD. The cognitive neuroscience of placebo effects: concepts predictions, and physiology. *Annu Rev Neurosci*. 2017 Jul 25;40:167-188. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031132. Epub 2017 Apr 7.
37. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*. 2015 Aug 5;87(3):474-91. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.005.
38. Kisaalita N, Staud R, Hurlley R, Robinson M. Placebo use in pain management: the role of medical context treatment efficacy, and deception in determining placebo acceptability. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2638-45. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.029. Epub 2014 Sep 28.
39. Лапин ИП. Плацебо и терапия. Санкт-Петербург: Лань; 2000. 224 с. [Lapin IP. *Placebo i terapiya* [Placebo and therapy]. Saint-Petersburg: Lan'; 2000. 224 p.]
40. Barrett LF, Simmons WK. Interoceptive predictions in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Jul;16(7):419-29. doi: 10.1038/nrn3950. Epub 2015 May 28.
41. Geuter S, Boll S, Eippert F, Büchel C. Functional dissociation of stimulus intensity encoding and predictive coding of pain in the insula. *Elife*. 2017 May 19;6. pii: e24770. doi: 10.7554/eLife.24770.
42. Schafer SM, Geuter S, Wager TD. Mechanisms of placebo analgesia: A dual-

process model informed by insights from cross-species comparisons. *Prog Neurobiol.* 2018 Jan;160:101-122. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.008. Epub 2017 Nov 3.
43. Watson A, El-Deredy W, Bentley DE, et al. Categories of placebo response in the absence of

site-specific expectation of analgesia. *Pain.* 2006 Dec 15;126(1-3):115-22. Epub 2006 Aug 4.
44. Jepma M, Wager TD. Conceptual conditioning: mechanisms mediating conditioning effects on pain. *Psychol Sci.* 2015 Nov;26(11):1728-39. doi:

10.1177/0956797615597658. Epub 2015 Sep 17.
45. Koban L, Wager TD. Beyond conformity: social influences on pain reports and physiology. *Emotion.* 2016 Feb;16(1):24-32. doi: 10.1037/emo0000087. Epub 2015 Aug 31.

Поступила 1.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.