

## Недооцененная сила. Плацебо и ноцебо в медицине

**А.О. Буверов**, ORCID: 0000-0002-5041-3466, e-mail: bcl72@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

### Резюме

Под термином плацебо понимают вещество без лечебного действия, которое улучшает состояние здоровья из-за убеждения пациента в том, что это вещество эффективно. Термин происходит от латинского “placere” – «буду радовать» или «сделаю добро». Плацебо является универсальным средством оценки немедикаментозных эффектов в рандомизированных контролируемых исследованиях с целью установления истинного фармакологического действия лекарственного средства. Примеры действия плацебо можно найти в любой области медицины, однако отсутствует концептуальная основа, которая интегрировала бы его в повседневную клиническую практику, а также соответствующие программы медицинского образования. Рассматриваются три основных механизма плацебо-эффекта: модель ожидания, рефлекторная обусловленность и нейромедиаторная модель; следует учитывать, что данные гипотезы могут дополнять друг друга.

Ноцебо определяется как вещество, не имеющее лечебного действия, но ухудшающее состояние принимающего его человека из-за негативных убеждений и ожиданий последнего. Ноцебо-эффект, согласно ряду исследований, может модулироваться холецистокинином. Существуют доказательства, что холецистокинин индуцирует гипералгезию, превращая тревогу в боль. Согласно модели отрицательного ожидания, ноцебо индуцирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, которая повышает плазменные концентрации адренкортикотропного гормона и кортизола. Интерес к ноцебо усилился в последние годы в связи с внедрением в клиническую практику биосимиляров иммунобиологических препаратов. Накапливаются сообщения о более высокой частоте прекращения приема лекарств пациентами, переключившимися с оригинальных препаратов на биосимиляры, в открытых исследованиях по сравнению со слепыми, что позволяет предположить ноцебо-эффект. Концептуальная основа персонализированной психофармакотерапии предусматривает максимизацию плацебо-эффекта и минимизацию ноцебо-эффекта с целью улучшения результатов лечения.

**Ключевые слова:** плацебо, ноцебо, история, лечение, исследования

**Для цитирования:** Буверов А.О. Недооцененная сила. Плацебо и ноцебо в медицине. *Медицинский совет*. 2020;(4):162–167. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-162-167.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Underappreciated power. Placebo and nocebo in medicine

**Alexey O. Bueverov**, ORCID: 0000-0002-5041-3466, e-mail: bcl72@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Schepkina St., Moscow, 129110, Russia

### Abstract

The term placebo is defined as a substance with no therapeutic effect that improves health by convincing the patient that the substance is effective. The term comes from the Latin “placere”, meaning “I will delight” or “do good”. Placebo is a universal tool for evaluating non-medical effects in randomized controlled trials to determine the true pharmacological effect of a drug. Examples of placebo action can be found in any field of medicine, but there is no conceptual basis that integrates it into everyday clinical practice, nor is there a corresponding medical education programme. Three main mechanisms of placebo effect are considered: the expectation model, reflective causality and the neurotransmitter model; it is necessary to take into account that these hypotheses may complement each other.

Nocebo is defined as a substance that has no therapeutic effect, but worsens the condition of the person receiving it because of the negative beliefs and expectations of the person. Nocebo effect, according to several studies, can be modulated by cholecystokinin. There is evidence that cholecystokinin induces hyperalgesia, “turning” anxiety into pain. According to the negative expectation model, nocebo induces hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which increases plasma concentrations of adrenocorticotropic hormone and cortisol. Interest in nocebo has increased in recent years due to the introduction of immunobiological biosimilars in clinical practice. There are reports of a higher frequency of drug withdrawal by patients switching from original drugs to biosimilars in open trials compared to blind ones, suggesting a nocebo effect. The conceptual basis of personalized psychopharmacotherapy is to maximize placebo effect and minimize nocebo effect in order to improve treatment outcomes.

**Keywords:** placebo, nocebo, history, treatment, research

**For citation:** Bueverov A.O. Underappreciated power. Placebo and nocebo in medicine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):162–167. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-162-167.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ПЛАЦЕБО КАК НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ МЕДИЦИНЫ

Rp. Aquae fontis 100,0

Illae repetite 40,0

Eaedem destillatae 12,0

Hydrogenii protoxydati 0,32

Nil alina 1,25

M.D.S. По 1–2 капли 2–3 раза в день

Перевод приведенной выше старинной прописи несложен: остроумный автор предлагает смешать воду с водой, добавить «nil alina» («ничего более») и принимать в предписанной дозировке. Непонятные большинству пациентов загадочные названия компонентов, помноженные на авторитет врача, могут проявить эффект в лечении не только психогенных расстройств, но и многих соматических болезней. Данный текст цитируется по статье А. Гребенева и А. Охлобыстина [1], которые, в свою очередь, ссылаются на В. Василенко. Далее следы рецепта теряются в глубине веков. Однако эта «лекарственная комбинация» остается актуальной и поныне.

Под плацебо обычно понимают вещество без лечебного действия, которое улучшает состояние здоровья из-за убеждения пациента в том, что это вещество эффективно [2]. Термин происходит от латинского «placere» – «буду радовать» или «сделаю добро». Плацебо является универсальным средством оценки немедикаментозных эффектов в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с целью установления истинного фармакологического действия лекарственного средства [3]. История плацебо насчитывает многие столетия и в значительной степени связана с общей историей медицины. В 18-м веке врач из Новой Англии Э. Перкинс утверждал, что многие болезни можно излечить с помощью «магнитных эффектов» металлических палочек, названных его именем. Позже Д. Хейгарт провел эксперимент с палочками Перкинса, окрашивая деревянные палочки металлической краской для применения у пациентов с ревматическими заболеваниями. В эксперименте Хейгарта у одних и тех же пациентов был получен одинаковый эффект при использовании как металлических, так и деревянных палочек [4].

Примеры действия плацебо можно найти в любой области медицины. К середине XX века стали накапливаться данные по плацебо-эффектам в хирургии. В 1939 г. итальянский хирург Д. Фиески предложил вмешательство, заключающееся в двусторонней перевязке внутренних грудных артерий у больных стенокардией, что приводило к усилению коронарного кровотока. Автором получены феерические результаты: у 75% пациентов отмечено улучшение, а четверть была признана вылеченной. Однако через 20 лет Л. Кобб проверил гипотезу Фиески в контролируемом исследовании: одной группе пациентов проведена операция Фиески, другой – выполнены разрезы, имитирующие вмешательство. Различий в результатах лечения в группах выявлено не было [5].

В 2002 г. сходное по дизайну РКИ проведено Б. Мозли в группе больных гонартрозом, разделенной им на три подгруппы. В первой подгруппе было выполнено артро-

скопическое удаление пораженного хряща, во второй – промывание суставной полости, в третьей – имитация оперативного вмешательства; послеоперационное лечение в подгруппах было одинаковым. Результаты не продемонстрировали каких-либо различий в эффективности лечения [6]. Хотя рассмотренные исследования разделяет почти полвека, они оба инициировали дискуссию по этическим аспектам.

В 1987 г. К. Томас продемонстрировал важность «правильного диагноза» в успехе лечения. 200 участников, у которых выявлены неопределенные проблемы со здоровьем, были разделены на две группы. Пациентам первой группы врач выразил неуверенность в диагнозе, второй же было сообщено, что диагноз установлен и следствием лечения ожидается полное выздоровление. Обе группы получали одинаковую неспецифическую терапию. Через 2 недели выздоровело 39% участников в первой группе, во второй же доля выздоровевших составила 64% [7].

В метаанализе, включившем 117 исследований по лечению язвенной болезни, продемонстрирована роль доверия к лекарству. Когда в 1975 г. на фармацевтическом рынке появился первый H<sub>2</sub>-блокатор циметидин, он обуславливал положительные результаты у 80% пациентов, но со временем этот показатель упал до 50%. Аналогичная ситуация повторилась позже с H<sub>2</sub>-блокатором 2-го поколения ранитидином. Кроме того, в этом метаанализе было показано, что эффект плацебо оказывается выше, если пациенты принимают три таблетки вместо двух [8].

Очевидно, что действие плацебо наиболее ярко проявляется при функциональной патологии. Так, метаанализ 6 РКИ, включавших 555 больных синдромом раздраженного кишечника, показал, что частота эффективности плацебо в отношении качества жизни варьировалась от 25% до 59% с медианой 41,4% [9]. Вместе с тем течение и органических заболеваний значимо улучшается на фоне применения плацебо. Например, при язвенном колите легкой и средней тяжести и легкого течения в стадии обострения через 15–42 дня плацебо-терапии у 52% больных улучшались клинические показатели, у 59% – эндоскопические данные; 51% больных, находившихся в стадии ремиссии и принимавших плацебо в течение 6–12 мес., избежали обострения [1].

В недавно опубликованном обзоре суммированы данные по роли плацебо в процессе реабилитации пациентов с черепно-мозговой травмой, что ранее считалось не имеющим доказательной базы. Авторы рассматривают как психологические, так и нейробиологические процессы, лежащие в основе плацебо-эффекта у этих больных, подчеркивая их взаимодополняющую роль [10].

### КАК ЭТО РАБОТАЕТ?

Рассматриваются три основных механизма плацебо-эффекта: модель ожидания, рефлекторная обусловленность и нейромедиаторная модель. Необходимо подчеркнуть, что данные гипотезы не являются взаимоисключающими.

Модель ожидания объясняет, как мысли и убеждения могут оказывать влияние на нейрохимические реакции в организме, приводя к значимому гормональному и иммунологическому ответу, что хотя и относится к эффекту плацебо, но на самом деле является истинным терапевтическим эффектом. Основную роль в этом феномене играет индивидуальная «система убеждений» – важная часть психической модели процесса исцеления, включающей собственную болезнь, поиск помощи, встречу с врачом и получение лечения [3, 11].

Рефлекторная обусловленность объясняет плацебо-эффект принципами условного рефлекса Павлова. Опыт имевшего место ранее улучшения действует как условный стимул, порожденный предыдущим положительным опытом. Хотя эти две модели поначалу воспринимались как параллельные, сегодня преобладает мнение, что они не противоречат друг другу и работают в качестве взаимодополняющих. Так, в случае анальгезии, обусловленной плацебо, предполагают, что этот ответ модулируется в основном моделью ожидания, но может включать и модель обусловленности, которая представляет собой интеграцию предшествующего опыта [12]. Следует заметить, что механизмы, ответственные за эффекты плацебо, могут работать без осознания пусковых сигналов [13].

Согласно *нейромедиаторной модели* (называемой также опиоидной), эндорфины высвобождаются в ответ на плацебо-стимул, играя важную роль в ответе на него. Доказательствами этой модели являются изменения в активности опиоидергических участков головного мозга при применении плацебо, аналогичные реакции мозга на активное вещество, а также подтверждение прямого высвобождения опиоидов методами молекулярной визуализации. Нейробиологические исследования показали, что анальгезию плацебо, достигаемую посредством моделей ожидания и обусловленности, можно купировать применением опиоидного антагониста налоксона, что подтверждает участие опиоидной системы в вышеуказанных механизмах. Позже появились доказательства роли и других нейромедиаторов [14]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии установлено сходное усиление метаболической активности при применении как флуоксетина, так и плацебо в префронтальной коре [15]. Как известно, префронтальная кора определяет такие функции, как когнитивная оценка, восстановление памяти и эмоциональная модуляция; более того, было продемонстрировано, что потеря префронтального контроля связана с прекращением ответа на плацебо [11]. Дальнейшие исследования показали, что в отношении лечения боли лучшие результаты достигаются, когда пациент осведомлен о введении лекарства по сравнению с применением обезболивающего «вслепую». Это доказывает, что общая эффективность лечения определяется суммированием его фармакологического действия с психосоциальными факторами [2].

Идентификация «центров вознаграждения», в которых в качестве основного медиатора присутствует дофамин, позволяет рассматривать его в качестве весьма важного компонента физиологии ответа на плацебо.

Однонуклеотидные полиморфизмы гена катехол-О-метилтрансферазы, метаболизирующей дофамин, влияют на концентрацию дофамина в префронтальной коре и, соответственно, на интенсивность плацебо-ответа. Также активно изучаются гены, кодирующие опиоидные, эндоканнабиноидные и серотониновые рецепторы [14, 16]. Совокупность генов, кодирующих ответственные за плацебо-эффект медиаторы и рецепторы, в последние годы обозначается термином «плацебом» [16]. Изучение плацебома повышает возможность использования генетического скрининга для выявления лиц, реагирующих на плацебо, и, таким образом, улучшения результатов лечения. Кроме того, вероятное взаимодействие между молекулярными путями реализации плацебо-эффекта и лекарственного средства заслуживает внимания при разработке дизайна РКИ.

Помимо рассмотренных, существуют и иные объяснения механизмов действия плацебо, такие как спонтанное выздоровление, флюктуация симптомов, улучшение при параллельных методах лечения, ошибки в оценке субъективных эффектов и, наконец, нежелание пациента огорчать своего врача. С другой стороны, развитию плацебо-эффекта способствует активно выражаемое врачом желание помочь больному, его убежденность в верности своих действий и умение убедить в этом пациента [17]. Это емко описано латинским выражением «*homo homini medicamentum est*». Генетическая предрасположенность к плацебо-эффекту продемонстрирована только в отношении депрессии и социальной тревоги [2].

Наиболее ярко проявляется влияние плацебо в области психиатрии, особенно при лечении депрессии. По данным некоторых авторов, до 80% успеха лечения депрессии следует отнести к плацебо-эффекту [18], при этом существует определенная его зависимость от новизны и рекламной «узнаваемости» антидепрессантов. Тем не менее плацебо-эффект проявляется раньше развития фармакологического действия антидепрессантов, имеет тенденцию к быстрому прерыванию и плохо сохраняется в течение длительного времени [19]. С другой стороны, отсутствие ответа на психотропные препараты может быть связано с предрассудками в отношении психических расстройств, рассматриваемых как нечто абстрактное и, соответственно, не подлежащее лечению. Если ранее плацебо-эффект в лечении алкогольной зависимости и шизофрении ставился под сомнение, то теперь появляется все больше доказательств его присутствия [20].

## TERRA INCOGNITA НЕМАСКИРОВАННОГО ПЛАЦЕБО

Выше были изложены современные представления о действии «классического» плацебо. Несмотря на то что оно регулярно открывает перед нами новые грани, накопленные знания позволяют выстроить систему, на основании которой можно прогнозировать определенные эффекты. Значительно более туманна ситуация с немаскированным, или открытым, плацебо, когда от больного никто не скрывает, что ему дают инертное вещество, – проще говоря, пустышку. Которая, тем не менее работает [21, 22].

Так, у больных синдромом раздраженного кишечника назначение немаскированного плацебо привело к значимому уменьшению симптоматики уже на 11-й день с сохранением эффекта на 21-й день (конечная точка). Анализ по группам симптомов показал достоверное, по сравнению с отсутствием терапии, улучшение общего самочувствия, качества жизни и уменьшение выраженности симптомов болезни [23].

Накапливаются данные и открытого плацебо-эффекта и при органической патологии. В 21-дневном РКИ изучалось действие открытого плацебо на симптомы астении у онкологических больных. Участниками было констатировано уменьшение утомляемости в среднем на 23% и повышение качества жизни на 35%. Обсуждая психологические механизмы действия открытого плацебо, авторы подчеркивают, что они нуждаются в дальнейшем изучении. У большинства участников исследования исходная симптоматика характеризовалась рефрактерностью: у них применялись ранее многочисленные методы лечения, не приводящие к значимому эффекту. Видимо, немаскированное плацебо явилось для них своего рода терапией отчаяния (авторами употребляется словосочетание «трагический оптимизм») [24]. Не исключено, что эту гипотезу действия немаскированного плацебо можно экстраполировать и на другие заболевания. Расшифровка же биохимических механизмов пока ждет своего исследователя.

## НОЦЕБО КАК АНТИПОД ПЛАЦЕБО

Ноцебо определяется как вещество, не имеющее лечебного действия, но ухудшающее состояние принимающего его человека из-за негативных убеждений и ожиданий последнего [2, 13]. Слово происходит от латинского «posse», что означает «причину вред». Во второй половине XX века стало понятно, что отрицательные убеждения и ожидания могут привести к ухудшению состояния здоровья или уменьшению терапевтического эффекта [12]. Механизмы, ответственные за действие ноцебо, как и в случае с плацебо, иногда реализуются без осознания пусковых сигналов [13]. Хотя ноцебо-эффект может проявиться у любого пациента, отдельные группы, такие как женщины и лица с тревожными расстройствами, к нему наиболее восприимчивы [25].

Во время как эффект плацебо, по крайней мере частично, обусловлен опиоидными сигналами, ноцебо-эффект, согласно ряду исследований, может модулироваться холецистокинином. Существуют доказательства, что холецистокинин индуцирует гипералгезию, превращая тревогу в боль. Согласно модели отрицательного ожидания, ноцебо индуцирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, которая повышает плазменные концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Гипералгезия, обусловленная ноцебо, наряду с гиперпродукцией АКТГ и кортизола, могут быть ингибированы диазепамом, что также указывает на патофизиологическую роль тревоги [26]. Доказательств влияния генетических факторов в развитии ноцебо-эффекта до сих пор не получено [2, 26].

Следует иметь в виду, что в клинической практике ноцебо может оказывать не менее сильное действие, чем плацебо. В этом аспекте трудно переоценить отношения «врач – пациент», которые могут способствовать лечению, препятствовать ему либо быть нейтральными. Вербально или невербально врач порой посылает больному сообщение, которое уменьшает его надежду на улучшение. В качестве классического примера можно привести стандартный вопрос пациента после установления серьезного диагноза: «сколько я проживу?». Потенциальная сила утверждения «вам осталось шесть месяцев» хорошо известна. В книге «Биология веры» Б. Липтон приводит пример больного раком пищевода после радикального лечения, которого тем не менее предупредили о неизбежности рецидива. Спустя некоторое время пациент «ожидается» скончался, но на аутопсии признаков рецидива опухоли обнаружено не было [17]. Возникает вопрос, что же послужило причиной его смерти, если это был не рак, и других смертельных заболеваний при вскрытии также не нашли? Он умер, потому что верил, что умрет?

С 2010-х гг. интерес к ноцебо существенно усилился в связи с широким внедрением в клиническую практику биосимиляров (биоаналогов) иммунобиологических препаратов. Повсеместно отмечается более высокая частота прекращения приема лекарств пациентами, переключившимися с оригинальных препаратов на биосимиляры, в открытых исследованиях по сравнению со слепыми, что позволяет предположить ноцебо-эффект [27–29]. Относительно низкая стоимость, являющаяся серьезным конкурентным преимуществом биосимиляров, в глазах пациента становится значимым недостатком. Более дешевое средство, пусть и доказавшее аналогичную эффективность в сравнении с оригиналом в многочисленных исследованиях, вызывает подсознательное отторжение. «Лекарство дорогое, значит, должно помочь», говорит И. Муравьева в советском фильме «Карнавал». Видимо, недорогое поможет вряд ли...

В проспективном наблюдательном исследовании 15% пациентов с ревматической патологией в течение 1 года после перехода с оригинального инфликсимаба на биосимиляр прекратили терапию, несмотря на объективную положительную динамику [30]. Далее, в большом проспективном РКИ эти результаты были подтверждены: почти четверть пациентов прервали терапию биосимиляром вследствие субъективного (без объективного подтверждения) ухудшения состояния [31].

Феномен ноцебо проявляется и в отношении дженериков других препаратов. Например, в исследовании анальгетической эффективности сильнодействующего опиоида ремифентанила было установлено, что «отрицательное ожидание» у здоровых добровольцев, испытывающих термическую боль, нивелировало его анальгетическое действие [32]. В ряде работ продемонстрировано, что этот феномен сопровождался изменениями метаболической активности гиппокампа [29].

После изучения инструкции к препарату побочные эффекты, обозначенные в ней как «очень частые» и «частые», 51,9% и 45,0% участников прогнозировали их

возникновение у себя как «очень вероятное» или «вероятное» соответственно. Этот показатель снизился до 8,1% для «нечастых», 5,8% – для «редких» и до 4,1% – для «очень редких» нежелательных явлений [33]. «И, боже вас сохрани, не читайте до обеда советских газет», говорит профессор Преображенский доктору Борменталю в «Собачьем сердце» М. Булгакова. То же самое можно посоветовать нашим пациентам в отношении инструкций к препаратам. Инструкции пишутся для врачей.

## ПЛАЦЕБО, НОЦЕБО И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Концептуальная основа креативной психофармакотерапии включает в себя персонализацию схемы лечения с целью улучшения его результатов. Среди прочего, она предусматривает максимизацию плацебо-эффекта и минимизацию ноцебо-эффекта (табл.) [11, 34]. Следует учитывать, что такие черты, как повышенная возбудимость и склонность к пессимизму, могут предрасполагать к феномену эффекта ноцебо [35]. Хорошо известно, что депрессивный и тревожный человек хуже, чем позитивный, реагирует на лечение, а психически лабильные люди чаще ощущают побочные эффекты лекарств [2, 3, 9, 12, 20]. Информация о трудностях, которые могут возникнуть во время лечения, нередко повышают склонность внушаемого человека к их развитию. В качестве примера можно привести исследование побочного действия аспирина, проведенного в трех американских клиниках. В первых двух участников преду-

преждали о возможном нежелательном действии аспирина на пищеварительный тракт, в третьей же такого предупреждения сделано не было. Среди предупрежденных участников гастроинтестинальных побочных эффектов было в три раза (!) больше по сравнению с группой, которая не получила фоновой информации [2].

В современной медицине отсутствует концептуальная основа, которая интегрировала бы плацебо в повседневную клиническую практику, а также соответствующие программы медицинского образования [36]. Естественно, плацебо-эффект не должен становиться оправданием для терапии с отсутствием доказательной базы, шарлатанства и злоупотребления служебным положением. Вместе с тем его необходимо учитывать в комплексе факторов, определяющих успех любого лечения.

Критики плацебо контролируемых исследований считают, что неэтично давать плацебо даже при наличии информированного согласия, когда существует одобренное лекарство: получается, что пациента просят пожертвовать собой ради благополучия других. Они полагают, что в скором времени плацебо будет разрешено в небольшом количестве РКИ, большая же часть станет проводиться с активными препаратами. Надо заметить, эта позиция не является общепринятой, хотя уже сейчас плацебо обычно не применяется при тяжелых заболеваниях, для которых существует эффективное лечение. С этической точки зрения проблемы могут возникать не только при планировании РКИ, но и при рутинном клиническом назначении плацебо-терапии. В любой ситуации основная задача клинициста по-прежнему заключается в том, чтобы действовать в соответствии с интересами пациента, и не забывать, что роль врача важнее, чем роль исследователя [11, 37, 38]. Следует помнить о важности феноменов плацебо и ноцебо, осознавать их потенциальную пользу и вред и включать соответствующие разделы в образовательные циклы для медицинских работников.

Очевидно, что время для создания клинических рекомендаций еще не пришло, проблема требует глубокого всестороннего изучения. Поэтому вместо заключения – информация для размышления. В систематическом обзоре, включившем сообщения о лекарственной гепатотоксичности за 1964–2008 гг., констатировано более чем трехкратное повышение АЛТ в 0,1–1% случаев при применении плацебо [39]. Что это – гепатотоксичность якобы инертного плацебо? Или ноцебо-эффект?



Поступила / Received 12.01.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2020  
Принята в печать / Accepted 20.03.2020

- **Таблица.** Эффекты плацебо и ноцебо
- **Table.** The effects of placebo and nocebo

Информация о лечении	
Плацебо	Ноцебо
<i>Когнитивно-эмоциональные процессы</i>	
Надежда, доверие, ощущение безопасности	Тревога, недоверие, опасение
<i>Нейрофизиологические механизмы</i>	
Дофамин, серотонин, опиоиды, эндоканнабиноиды	Холецистокинин, АКТГ, кортизол
<i>Эффект лечения</i>	
Улучшение самочувствия, уменьшение объективной симптоматики	Ухудшение самочувствия, снижение комплаенса, ухудшение результатов лечения
<i>Влияние на результат лечения</i>	

## Список литературы / References

1. Гребнев А.Л., Охлобыстин А.В. Могущественное плацебо. *Врач.* 1994;(2):2–5. Grebenev A.L., Okhlobystin A.V. Powerful placebo. *Vrach = The Doctor.* 1994;(2):2–5.
2. Požgain I., Požgain Z., Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub.* 2014;26(2):100–107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24909245>.
3. Joplting D.A. *Talking cures and placebo effects.* OUP Oxford; 2008. 336 p.
4. Jacobs B. Biblical origins of placebo. *J R Soc Med.* 2000;93(4):213–214. doi: 10.1177/014107680009300419.
5. Cobb L.A., Thomas G.I., Dillard D.H., Merendino K.A., Bruce R.A. An evolution of internal mammary artery ligation by double-blind technique. *N Engl J Med.* 1959;260(22):1115–1118. doi: 10.1056/NEJM195905282602204.
6. Moseley J.B., O'Malley K., Petersen N.J., Menke T.J., Brody B.A., Kuykendall D.H. et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002;347(2):81–88. doi: 10.1056/NEJMoa013259.
7. Thomas K.B. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J.* 1987;294(6581):1200–1202. doi: 10.1136/bmj.294.6581.1200.
8. Moerman D.E. Edible symbols: the effectiveness of placebos. *Ann N Y Acad Sci.* 1981;364(1):256–268. doi: 10.1111/j.1749-6632.1981.tb34478.x.

9. Flik C.E., Bakker L., Laan W., van Rood Y.R., Smout A.J., de Wit N.J. Systematic review: the placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2017;23(12):2223–2233. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2223.
10. Polich G., Iaccarino M.A., Kaptchuk T.J., Morales-Quezada L., Zafonte R. Placebo effects in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2018;35(11):1205–1212. doi: 10.1089/neu.2017.5506.
11. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev.* 2013;93(3):1207–1246. doi: 10.1152/physrev.00043.2012.
12. Manchikanti L., Giordano J., Fellows B., Hirsch J.A. Placebo and nocebo in interventional pain management: a friend or a foe – or simply foes? *Pain Physician.* 2011;14(2):157–175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412379>.
13. Jensen K.B., Kaptchuk T.J., Kirsch I., Raicek J., Lindstrom K.M., Berna Ch. et al. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(39):15959–15964. doi: 10.1073/pnas.1202056109.
14. Hall K.T., Loscalzo J., Kaptchuk T. Pharmacogenomics and the placebo response. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(4):633–635. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00078.
15. Kato S. Review of placebo effect and re-evaluation of psychotherapy focusing on depressive disorders. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2013;115(8):887–900. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24167970>.
16. Hall K.T., Loscalzo J., Kaptchuk T.J. Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends Mol Med.* 2015;21(5):285–294. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.009.
17. Lipton B.H. *The biology of belief: unleashing the power of consciousness, matter, & miracles.* Carlsbad, Calif.: Hay House; 2007.
18. Kirsch I., Moore T.J., Scoboria A., Nicholls S.S. The Emperor's New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medication Data Submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prevention and Treatment.* 2002;5(1):23. doi: 10.1037/1522-3736.5.1.523a.
19. Quitkin F.M., Rabkin J.G., Stewart J.W., McGrath P.J., Harrison W., Ross D.C. et al. Heterogeneity of clinical response during placebo treatment. *Am J Psychiatry.* 1991;148(2):193–196. doi: 10.1176/ajp.148.2.193.
20. Agid O., Siu C.O., Potkin S.G., Kapur S., Watsky E., Vanderburg D. et al. Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970–2010. *Am J Psychiatry.* 2013;170:1335–1344. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12030315.
21. Colloca L., Howick J. Placebos without deception: outcomes, mechanisms, and ethics. *Int Rev Neurobiol.* 2018;138:219–240. doi: 10.1016/bs.irm.2018.01.005.
22. Kube T., Rief W., Vivell M.B., Schäfer N.L., Vermillion T., Körfer K., Glombiewski J.A. Deceptive and nondeceptive placebos to reduce pain: an experimental study in healthy individuals. *Clin J Pain.* 2020;36(2):68–79. doi: 10.1097/AJP.0000000000000781.
23. Kaptchuk T.J., Friedlander E., Kelley J.M., Sanchez M.N., Kokkotou E., Singer J.P. et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2010;5(12):15591. doi: 10.1371/journal.pone.0015591.
24. Hoenemeyer T.W., Kaptchuk T.J., Mehta T.S., Fontaine K.R. Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: a randomized-controlled clinical trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):2784. doi: 10.1038/s41598-018-20993-y.
25. Corsi N., Emadi Andani M., Tinazzi M., Fiorio M. Changes in perception of treatment efficacy are associated to the magnitude of the nocebo effect and to personality traits. *Sci Rep.* 2016;6:30671. doi: 10.1038/srep30671.
26. Hauser W., Hansen E., Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(26):459–465. doi: 10.3238/arztebl.2012.0459.
27. Glinthorg B., Sorensen I.J., Loft A.G., Esbesen J., Lindegaard H., Jensen D.V. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. Results from DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):553.2–554. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1703.
28. Odinet J.S., Day C.E., Cruz J.L., Heindel G.A. The biosimilar nocebo effect? A systematic review of double-blinded versus open-label studies. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(10):952–959. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.10.952.
29. Colloca L., Panaccione R., Murphy T.K. The clinical implications of nocebo effects for biosimilar therapy. *Front Pharmacol.* 2019;10:1372. doi: 10.3389/fphar.2019.01372.
30. Nikiforou E., Kautiainen H., Hannonen P., Asikainen J., Kokko A., Rannio T. Clinical effectiveness of CT-P15 (infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(12):1677–1683. doi: 10.1517/14712598.2015.1103733.
31. Tweehuysen L., van den Bemt B.J.F., van Ingen I.L., de Jong A.J.L., van der Laan W.H., van den Hoogen F.H.J. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(1):60–68. doi: 10.1002/art.40324.
32. Bingle U., Wanigasekera V., Wiech K., Ni Mhuircheartaigh R., Lee M.C., Ploner M., Tracey I. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med.* 2011;3(70):70ra14. doi: 10.1126/scitranslmed.3001244.
33. Webster R.K., Weinman J., Rubin G.J. How does the side-effect information in patient information leaflets influence peoples' side-effect expectations? A cross-sectional national survey of 18- to 65-year-olds in England. *Health Expect.* 2017;20(6):1411–1420. doi: 10.1111/hex.12584.
34. Jakovljevic M. The placebo-nocebo response: controversies and challenges from clinical and research perspective. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(3):333–341. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.11.014.
35. Liccardi G., Senna G., Russo M., Bonadonna P., Crivellaro M., Dama A. et al. Evaluation of the placebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):104–107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15301298>.
36. Verhulst J., Kramer D., Swan A.C., Hale-Richlen B., Beahrs J. The medical alliance: from placebo response to alliance effect. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201:546–552. doi: 10.1097/NMD.0b013e31829829e1.
37. Macklin R. The Declaration of Helsinki: another revision. *Indian J Med Ethics.* 2009;6(1):2–4. doi: 10.20529/IJME.2009.001.
38. Blease C., Colloca L., Kaptchuk T.J. Are open-label placebos ethical? Informed consent and ethical equivocations. *Bioethics.* 2016;30(6):407–414. doi: 10.1111/bioe.12245.
39. Llanos L., Moreu R., Ortin T., Peiró A.M., Pascual S., Belló P. et al. The existence of a relationship between increased serum alanine aminotransferase levels detected in premarketing clinical trials and postmarketing published hepatotoxicity case reports. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(12):1337–1345. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04298.x.

### Информация об авторе:

**Буверов Алексей Олегович**, д.м.н., профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: bcl72@yandex.ru

### Information about the author:

**Alexey O. Bueverov**, Dr. of Sci. (Med.), professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; leading researcher, State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky”; 61/2, Schepkina St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: bcl72@yandex.ru