



Российская Академия Наук

Комиссия по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований при Президиуме Российской академии наук

Меморандум № 2. О лженаучности гомеопатии

Приложение № 2. ОБ ЭФФЕКТЕ ПЛАЦЕБО

Плацебо (от лат. *placebo* — «буду угоден») — это то, что выглядит и воспринимается как медицинское вмешательство, хотя на самом деле им не является. Часто у получающих такие «пустышки» пациентов возникает улучшение самочувствия. Этот психобиологический эффект, вызванный ожиданием клинического улучшения, называется **эффектом плацебо**.

Основное применение плацебо находят в клинических исследованиях лекарственных средств и процедур. В этом случае плацебо представляет собой контрольное лечение, внешне неотличимое от исследуемого лекарственного средства, но не имеющее реального лечебного воздействия. Например, типичное плацебо в фармакологических исследованиях — таблетки лактозы; типичная плацебо-процедура — процедура, проведенная с отключенным прибором; типичное психотерапевтическое плацебо — нейтральная беседа между пациентом и психотерапевтом [1].

В основе эффекта плацебо лежит несколько нейрофизиологических механизмов, в реализацию которых вовлечен ряд систем. Один из основных механизмов — **ожидание улучшения**, которое может влиять как через снижение тревожности, так и посредством активации системы вознаграждения. Клинические исследования показали отрицательную корреляцию между уровнем тревожности и переносимостью боли во время приема плацебо [2–4], а визуализация работы нервной системы продемонстрировала, что во время приема плацебо снижается активность связанных с тревогой областей мозга [5]. Также при приеме плацебо возникает дофаминовая активация прилежащего ядра, являющегося частью системы вознаграждения [6].

Ассоциативное обучение, возникновение условных рефлексов является другим значимым механизмом, продемонстрированным многими исследователями на животных и людях. В частности показано, что эффект плацебо сильнее, если его дают после того, как пациент уже несколько раз получил действительно эффективное лекарство [7, 8]. А в опытах на крысах было продемонстрировано, что инъекция нейтрального физиологического раствора вызывала у крыс те же моторные изменения, что и скополамин, если она следовала через некоторое время после инъекции скополамина [9].

Формируемый ожиданиями пациента и предшествующим опытом взаимодействия с врачами и лекарствами эффект плацебо является частью любого

медицинского вмешательства. Часто эффект плацебо обсуждается в более широком контексте так называемого **контекстно-обусловленного воздействия**. Под этим понимают влияние на исход лечения любых факторов, не связанных с реальной эффективностью лекарственных средств, процедур, хирургических и психотерапевтических вмешательств. Например, показано, что на результат лечения влияют цвет таблеток [10], их цена [11], факт использования известного бренда [12], доступная пациенту информация о лекарстве и его побочных эффектах [13]. Есть небольшое, но статистически значимое влияние на исход лечения продолжительности контакта с врачом, степени его заботливости и умения общаться [14]. Это требует отделять при проведении клинических испытаний подлинных эффектов лекарственного средства от контекстно обусловленных (эффектов плацебо).

Стандартом подхода к клиническим испытаниям лекарственных средств в настоящее время являются **рандомизированные контролируемые испытания**. В ходе таких испытаний его участники случайным образом делятся на две группы, одна из которых получает исследуемое лекарственное средство, а вторая — плацебо. При этом рандомизация должна проводиться «вслепую» так, чтобы ни врач, ни пациент не знали о том, получает пациент — «пустышку» или исследуемое лекарственное средство. Такой дизайн эксперимента позволяет отделить реальные эффекты лекарственного средства от контекстно обусловленных, минимизировать осознанную или бессознательную манипуляцию результатами исследования. Если в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний эффекты лекарственного средства оказались неотличимыми от эффектов плацебо, оно не может быть признано эффективным и рекомендованным к применению.

Для получения еще более точного ответа на поставленные вопросы, устранения противоречий между различными исследованиями и дальнейшей минимизации риска искажения результатов из-за методологических ошибок и осознанной манипуляции данными используются **метаанализы и систематические обзоры** — статистические исследования, позволяющие сделать общий более точный вывод на основе нескольких уже проведенных исследований. Метаанализы и систематические обзоры имеют наибольшую доказательную силу, именно на их основе медицинским специалистам рекомендуется принимать решения. Наибольшей методологической строгостью обладают систематические обзоры Кокрейновского сотрудничества, международной некоммерческой организации, изучающей эффективность медицинских технологий [15–18].

В настоящее время нет данных, которые бы позволили говорить о целесообразности применения плацебо в качестве лекарственного средства при каких бы то ни было заболеваниях. Еще в 1983 году McDonald и Mazzuca продемонстрировали, что сделанные в некоторых более ранних работах выводы о клинической эффективности плацебо объясняются статистической регрессией к среднему [19]. Статистическая регрессия к среднему предсказывает, что пациенты, отобранные за крайние значения измеряемых показателей, в среднем будут демонстрировать улучшение показателей, т. е. регрессировать к среднему значению независимо от наличия лечения [20].

Авторы систематического обзора исследований клинических эффектов плацебо при различных заболеваниях 2001 года Hróbjartsson и Gøtzsche продемонстрировали, что эффект наблюдается только для боли и фобий, при этом обезболивающий эффект плацебо соответствует одной трети эффекта обычных нестероидных противовоспалительных препаратов [1]. Другие исследователи, изучив тот же массив данных, пришли к выводу, что хотя эффекты плацебо существуют и не могут игнорироваться, степень их выраженности невелика [21]. В 2010 году Hróbjartsson и Gøtzsche опубликовали еще один систематический обзор более 200 исследований и пришли к выводам, близким к сделанным в первом обзоре 2001 года [22].

Среди других причин, побуждающих не рекомендовать плацебо для использования в клинической практике: ненадежность и непредсказуемость эффектов, а также возникающие этические вопросы — прием плацебо неизбежно предполагает осознанный обман пациента врачом [23]. Необходимо также отметить ошибочность распространенного утверждения о том, что плацебо не имеет *побочных эффектов*. Хорошо изучен обратный эффекту плацебо эффект *ноцебо*, когда негативные ожидания пациента вызывают ухудшение самочувствия, несмотря на отсутствие реальных негативных воздействий [24–26]. Также, поскольку возникновение условных рефлексов играет в эффекте плацебо важную роль, возникают побочные эффекты, соответствующие таковым у реального лекарственного средства, за которое пациент принимает плацебо [27, 28].

Список литературы

1. Hróbjartsson A, and Gøtzsche PC. **Is the Placebo Powerless? — An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment.** *N Engl J Med* 2001, 344:1594–1602.
2. Vase L *et al.* **Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms.** *Pain* 2005, 115(3):338–347.
3. McGlashan TH *et al.* **The nature of hypnotic analgesia and placebo response to experimental pain.** *Psychosom Med* 1969, 31(3):227–246.
4. Evans FJ. **The placebo control of pain: a paradigm for investigating non-specific effect is psychotherapy.** *Advances in Neurology* 1977, 4:289–296.
5. Petrovic P *et al.* **Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network.** *Neuron* 2005, 46(6):957–969.
6. de la Fuente-Fernández R *et al.* **Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease.** *Science* 2001, 293(5532):1164–1166.
7. Laska E, Sunshine A. **Anticipation of analgesia: a placebo effect.** *Headache* 1973, 13(1):1–11.
8. Amanzio M, Benedetti F. **Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems.** *J Neurosci* 1999, 19(1):484–494.
9. Herrnstein RJ **Placebo effect in the rat.** *Science* 1962, 138(3541):677–678.

10. de Craen AJ *et al.* Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ* 1996, **313**(7072):1624–1626.
11. Waber R.L. *et al.* Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA* 2008, **299**(9):1016–1017.
12. Branthwaite A and Cooper P. **Analgesic effects of branding in treatment of headaches.** *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981, **282**(6276): 1576–1578.
13. Bjørkedal E, Flaten MA. **Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo.** *Psychopharmacology (Berl)* 1996, **215**(3):537–548.
14. Gordon K.-T. *et al.* **The Influence of the Patient-Clinician Relationship on Healthcare Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** *PLOS ONE* 2014, **9**(6):e101191.
15. Windsor B *et al.* **Methodological quality of systematic reviews in subfertility: a comparison of Cochrane and non-Cochrane systematic reviews in assisted reproductive technologies.** *Hum Reprod* 2012, **27**(12):3460–3466.
16. Fleming PS *et al.* **Cochrane and non-Cochrane systematic reviews in leading orthodontic journals: a quality paradigm?** *Eur J Orthod* 2013, **35**(2):244–248.
17. Moseley AM *et al.* **Cochrane reviews used more rigorous methods than non-Cochrane reviews: survey of systematic reviews in physiotherapy.** *J Clin Epidemiol* 2009, **62**(10):1021–1030.
18. Olsen O *et al.* **Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998.** *BMJ* 2001, **323**(7317):829–832.
19. McDonald C.J. *et al.* **How much of the placebo ‘effect’ is really statistical regression?** *Stat Med* 1983, **2**(4):417–427.
20. Barnett AG *et al.* Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol* (2004, **34**(1):215–220.
21. Hunsley J, Westmacott R. **Interpreting the magnitude of the placebo effect: mountain or Molehill?** *J Clin Psychol* 2007, **63**(4):391–9.
22. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. **Placebo interventions for all clinical conditions.** *Cochrane Database Syst Rev* 2010, (1):CD003974.
23. Jones V, **Placebo Therapies: Are They Ethical?** Science-Based Medicine. March 18, 2009.
URL: <https://www.sciencebasedmedicine.org/placebo-therapies-are-they-ethical/>.
24. Hahn RA. **The nocebo phenomenon: scope and foundations.** *Pharmacol Res Perspect* 2016, **4**(2):e00208.
25. Flaten MA *et al.* **Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response.** *Psychosom Med* 1999, **61**(2):250–255.
26. Hauser W *et al.* **Nocebo phenomena in medicine. Their relevance in everyday clinical practice.** *Dtsch Arztebl Int.* 2012, **109**(26):459–465.
27. Shapiro AK *et al.* **Placebo induced side effects.** *J Oper Psychiatr* 1974, **6**(1):43–46.
28. Benedetti F *et al.* **The specific effects of prior opioid exposure on placebo analgesia and placebo respiratory depression.** *Pain* 1998, **75**(2-3):313–319.