

Нечто из ничего: плацебо-эффект

В статье изучается история плацебо-эффекта, дается его определение, анализируются предполагаемые механизмы действия и эффективность, особенно в связи с психиатрией

А. Валланс

В последние годы возобновился большой интерес к плацебо-эффекту. Причины этого комплексные, и к ним, вероятно, можно отнести активное использование методов нейровизуализации, улучшение клинической картины в группах "плацебо", участвующих в испытаниях эффективности антидепрессантов, а также возрастающий интерес общественности и исследователей к альтернативной медицине. Однако в течение последних 50 лет эффекты плацебо остаются неразгаданным феноменом медицинской науки. Превозносимые как золотой стандарт, с которым следует сравнивать все формы терапии, эти эффекты игнорировались как непонятный неспецифический шум, мешающий нашему объективному пониманию терапевтических процессов, они как приветствуются, так и отвергаются. Парадокс состоит в том, что плацебо-препараты (из всех вмешательств) чаще всего подвергаются испытанию в рандомизированных контролируемых испытаниях и одновременно остаются наименее изученными из всех методов лечения; в медицинской науке на них чаще всего ссылаются как на метод лечения, тем не менее известно, что им практически невозможно дать определение. В этой статье изучается история плацебо-эффекта, дается его определение, анализируются предполагаемые механизмы действия и эффективность, особенно в связи с психиатрией.

Методология

Я собирал информацию, осуществляя методический и комплексный поиск в нескольких базах данных (просмотрено свыше 40000 наименований и резюме), ручной поиск библиографии, используя личные контакты с высококвалифицированными специалистами, а также ряд книг (Brody, 1980; White *et al*, 1985; Harrington, 1999; Brody, 2000; Peters, 2001; Guess *et al*, 2002; Moerman, 2002; Evans, 2003). Придерживаясь требований редколлегии журнала *APT* (Advances in Psychiatric Treatment) к статье, я не приводил исчерпывающие описания всех обсуждаемых здесь результатов. Вместо этого я цитировал только основные результаты исследований или обзоров. Полным списком литературы я готов поделиться по просьбе читателей.

Определения

Несмотря на регулярные ссылки на плацебо-препараты, они и их эффекты практически не поддаются определению. Однако для клинических и научно-исследовательских целей согласованное определение плацебо-эффекта имеет большое значение.

Некоторые прагматически утверждают, что плацебо-эффект — это "лечебный эффект приема плацебо" (Kienle & Kiene, 2001). Однако в этом случае возникают тавтологические трудности. Приводится еще одно практическое утверждение: "разница результатов у участников группы, которых лечили плацебо, и нелеченой контрольной группы в объективном эксперименте" (Ernst, 2001). Хотя для научного подхода это определение веское, ему, вероятно, во многом недостает объяснительного качества и выглядит оно как научная уловка.

Wolf (1959) описывал плацебо-эффект как "любой эффект, приписываемый таблетке, снадобью или процедуре, но не их фармакодинамическим или специфическим свойствам". Однако, как утверждают Kienle и Kiene (2001), "неспецифическое" нельзя определять положительно, а можно только отрицательно путем исключения специфического в рассматриваемом случае. Определение чего-либо обычно предполагает ссылку на специфические свойства и качества; но это определение плацебо-эффекта нацелено на то, чтобы определить то, чего нет. Поэтому полагают, что, если бы механизмы плацебо-эффекта были прояснены, сам термин стал бы излишним.

Некоторые определяют плацебо-эффект, ссылаясь на его предполагаемые основные механизмы действия, например на ожидаемый результат, перенос и обусловливание. Brody (1980) расширяет определение, включая такие процессы, как влияние установки и энтузиазма врача на действие активных лекарственных препаратов. Аналогично, Moerman (2002) приравнивает плацебо-эффект к "реакции на смысл", ссылаясь на более широкие "психологические и физиологические эффекты смысла в лечении заболевания". Но, по наблюдениям Shapiro и Shapiro (1997), "ни один из механизмов не был проверен экспериментально как основная переменная. Следовательно, операциональное определение носит предварительный характер".

Термин "плацебо"

Evans (2003) отмечает, что термин происходит из псалма 116:9 латинской библии XIV века и означает "Я буду радовать". Ирония заключается в том, что он основывается на типологической ошибке: первоначально еврейское *ethhallech*, означающее "Я должен идти [с Богом на этом свете]", было ошибочно переведено на греческий как *eurestaso* ("Я должен радовать...") и далее на латинский "placebo" (Moerman, 2002). Псалом используется в католической церкви в заупокойной вечерней молитве. В прошлом некоторые полагали, что вознаграждение священникам за пение этих молитв было непомерно большим, а их мотивы

неопределенными; слово, таким образом, начинало символизировать слова, которые были неискренними, но утешающими.

Слово "плацебо" неожиданно появилось в английской литературе. В *The Parson's Tale* Chaucer цитирует его в строчке: "льстецы являются женами дьявола, беспрестанно поющими *placebo*" (Evans, 2003). В своей книге *Essays, Civil and Moral: Of Counsel* Bacon писал: "Пусть король остерегается проявлять свою склонность слишком сильно... поскольку советники тут же начнут злоупотреблять им и... петь монарху успокоительные песни" (Evans, 2003). В 1811 году слово "плацебо" вошло в Медицинский словарь Hooper, в котором отмечалась его незначительность: "эпитет, приписываемый любому лечебному средству, которое приносит пациенту удовлетворение, а не пользу" (Brody, 1980). (Необходимо отметить, что в дальнейшем лишь некоторые лекарственные средства приносили какую-либо конкретную пользу, а многие оказывали явное токсическое действие.)

Эффективность плацебо: данные от исторических времен до современной эпохи

Один аргумент в пользу эффективности плацебо-средств заключается в том, что история изобилует методами лечения, которые современная наука считает неэффективными. В табл. 1 приведено несколько примеров из истории (Shapiro & Shapiro, 1984; Harrington, 1999). В редакционной статье *British Medical Journal* 1950 года были приведены данные о том, что в системе общей медицинской практики 40% пациентов получали плацебо (Anonymous, 1952).

Впервые плацебо-эффект был научно подтвержден Beecher (1955), который установил, что во время Второй мировой войны у солдат отмечался обезболивающий эффект соли (которую давали вместо морфина, поскольку его запасы исчерпались). Проведенный им клинический анализ, как правило, неконтролируемых исследований по изучению обезболивающего действия плацебо показал, что 30% клинического эффекта можно было бы приписать плацебо-эффекту.

Таблица 1. Психиатрические вмешательства прошлого времени

| <i>Вмешательство</i> | <i>Состояние</i> |
|---|--|
| Бросание пациентов в море для "внезапного купания" | Меланхолия и душевное расстройство |
| Механические устройства, которые вызывали сильное | Бессонница, душевное расстройство и неуправляемое вращение |
| Чемрица, алкоголь, опиум, а также сульфат хинина | Меланхолия |
| Вдыхание углекислого газа | Психоз и невроз |
| Сыворотка венозной крови яичек, облучение диэнцефальной области | Маниакально-депрессивный психоз |

С тех пор в различных исследованиях стремились количественно оценить этот эффект. В целом он был самый низкий в двойных слепых, более высокий — в простых слепых и самый высокий — в неконтролируемых исследованиях (Shapiro & Shapiro, 1984). Однако консенсус в отношении величины эффекта практически не достигнут: в одном обзоре установлена положительная реакция на плацебо у половины пациентов (Shapiro & Shapiro, 1997), тогда как в другом значимого терапевтического плацебо-эффекта не наблюдалось (Kienle & Kiene, 1996, 2001).

В конечном счете плацебо-эффект можно правильно рассчитать только путем сравнения групп пациентов, получающих плацебо, с группами пациентов, не принимающих никакого лечения, учитывая таким образом такие процессы, как эффект Hawthorne, регрессию к среднему и естественное течение заболевания. Hrobjartsson и Gotzsche (2001), выполнив метаанализ 130 испытаний, которые охватывали пациентов, не принимавших лечения, пришли к заключению, что доказательств в пользу плацебо-эффекта было мало. Однако выводы авторов основывались на определении средних значений результатов при 40 состояниях, при этом нельзя было ожидать, что многие из них поддаются воздействию плацебо. Сами авторы указывают на различные методологические искажающие факторы, а некоторые полученные ими данные фактически подтверждали наличие плацебо-эффекта.

В психиатрии проведенный Walsh и коллегами (2002) систематический обзор 75 рандомизированных контролируемых испытаний эффективности антидепрессантов наглядно продемонстрировал, что почти у половины пациентов, получавших плацебо, состояние значимо улучшилось. Kirsch и Sapirstein (1998) проанализировали данные, полученные в группах, участникам которых не назначали лечение в испытаниях эффективности психотерапии, и сравнивали их с данными групп, получавших плацебо в испытаниях эффективности антидепрессантов. В группах пациентов, принимавших лекарственные препараты, состояние здоровья улучшилось на 33% больше, чем в группах получавших плацебо, но в последних состоянии улучшилось на 200% больше, чем в группах, не принимавших никакого лечения. По их расчетам, почти половину лекарственного эффекта можно приписать плацебо-эффекту. В других исследованиях отмечалось 25–33%-е улучшение у лиц с агорафобией или с паническим расстройством (Coryell & Noyes, 1988; Rosenberg *et al*, 1991).

Что приводит к плацебо-эффекту?

Лица, реагирующие на плацебо ("плацебо-реакторы")

Проведенные в 1960-х годах исследования показали, что определенные характеристики и типы личности чаще были у лиц, реагирующих на плацебо: тревожные, эмоционально лабильные, внушаемые, зависимые от других и подчиняемые, а также регулярно посещающие церковь (Jospe, 1978). Однако в целом результаты были очень противоречивые, поскольку среди них были: экстравертированные и интровертированные, общительные и менее социально уверенные, низкий IQ и более искусные в устной речи, хорошо адаптированные и покорные. Качество исследований также страдало из-за небольшого размера выборок и использования здоровых добровольцев, а не больных пациентов. Среди методологических недостатков следует отметить отсутствие исходных оценок, двойного маскирования и валидизированных инструментов.

К 1970-м годам был достигнут консенсус относительно того, что не существует стойко "реагирующего на плацебо" человека (Harrington, 1999). Эта точка зрения получает дальнейшее подтверждение, поскольку в группах "обкатки" плацебо, участвовавших в испытаниях эффективности антидепрессантов, из которых "плацебо-реакторы" исключали перед началом испытаний, фактически не снижается частота реакции на плацебо или на самом деле не увеличивается разница между эффективностью лекарственного препарата и плацебо (например, Quitkin *et al*, 1998; Lee *et al*, 2004). Как отмечал Brody (1980), "в большинстве случаев индивид, реагирующий на плацебо при одних обстоятельствах, не будет реагировать на него при других". Однако недавно проведенное исследование снова поддало огня. Geers и коллеги (2005), оценивая реакции на плацебо у оптимистов и у пессимистов в рамках экспериментального исследования с привлечением здоровых добровольцев, установили, что как тип личности, так и ситуация влияли на реакцию.

Качества практического врача

В научных исследованиях, оценивающих характеристики врачей общей практики, которые могли бы влиять на плацебо-эффект, также описывается смешанная картина, хотя энтузиазм в отношении лечения, чувство уверенности, авторитет, эмпатия и душевное тепло, по-видимому, усиливают эффект (Crow *et al*, 1999; Harrington, 1999; Ernst, 2001). В большинстве исследований изучали обезболивающее действие плацебо.

Способ введения

В обзоре Ernst (2001) инвазивные, вызывающие чувство дискомфорта или болезненные вмешательства обычно усиливают плацебо-эффект. В психиатрии в лечении тревоги, фобий и бессонницы хлордиазепоксид, назначенный в капсулах, был более эффективен, чем такая же доза препарата в таблетках (Hussain & Ahad, 1970).

De Craen и коллеги (1996) изучили литературу о восприятии людьми влияния цвета лекарственного препарата и о степени фактического влияния цвета на клинический эффект. В целом в четырех исследованиях было показано, что люди воспринимали голубой цвет как "депрессант", а оранжевый и красный — как "стимулятор". Cattaneo и коллеги (1970) показали, что для предоперационной подготовки мужчины предпочитали плацебо-транквилизаторы оранжевого цвета, а женщины — голубого. В более позднем исследовании авторы показали, что голубой цвет оказывал седативное действие на итальянских женщин, а у итальянских мужчин вызывал бессонницу (Lucchelli *et al*, 1978). Авторы предполагали, что итальянские женщины ассоциировали голубой с успокаивающим изображением девы Марии, тогда как итальянские мужчины, возможно, связывали тот же цвет с возбуждением, которое вызывает футбольная команда "Небесно-голубых".

Необходимо отметить, что в упомянутых выше исследованиях оценивалось влияние цвета на активный лекарственный препарат, а не на плацебо. Однако экстраполяция на плацебо помогает продемонстрировать, что какие бы процессы не лежали в основе плацебо-эффекта, они не ограничиваются исключительно плацебо-средствами.

Названия лекарственных препаратов

В одном исследовании авторы, сравнивая четыре группы, лечившиеся по поводу головной боли, установили следующую последовательность терапевтического эффекта: плацебо < "брендовое" плацебо < аспирин < "брендовый" аспирин (Braithwaite & Cooper, 1981). Это "брендирование", усиливавшее клинический эффект, свидетельствует о том, что название лекарственного препарата содержит особый смысл для пациентов (в силу самого лингвистического названия или через опыт пациента относительно названия лекарственного препарата), и сам этот "смысл" может оказывать клиническое воздействие.

Schonauer (1994) продолжил исследование лингвистического аспекта наименований лекарственных препаратов. Студенты-медики и врачи оценивали названия (некоторые придуманные) различных препаратов, используя стиль вопросника Likert. Автор пришел к заключению, что два свойства названия лекарственного препарата — фонетическое и семантическое — влияли на его воспринимаемый клинический эффект. Чтобы проиллюстрировать это с помощью названия препарата виагра, можно предположить, что непосредственное соседство резко звучащих слогов с буквой "а" (фонетическое качество) и его сходство с такими словами, как "сила, энергия" ('vigour') и "Ниагара" (семантическое качество), могут действовать, усиливая его смысл для индивида с импотенцией. Несмотря на привлекательное предположение, Schonauer не проводил исследование, чтобы изучить, действительно ли это влияет на клинический эффект.

Механизмы действия

Прояснив механизмы, лежащие в основе плацебо-эффекта (вставка 1), можно будет разработать рационализированный терапевтический подход для каждого состояния, который позволит максимально усилить клинический эффект.

Вставка 1. Предполагаемые механизмы, лежащие в основе плацебо-эффекта

- Снижение уровня тревоги.
 - Ожидаемый результат.
 - Перенос.
 - “Эффекты значения”.
 - Обусловливание.
-

Снижение уровня тревоги

Эффект терапевтической встречи, снижающей уровень тревоги, считается первичным механизмом, лежащим в основе плацебо-эффекта. Это подтверждают результаты исследований, показывающие, что применение соли-плацебо снижало оценки эмоциональной, а не сенсорной составляющей экспериментальной боли (Gracely, 1979). Более того, результаты недавно проведенного исследования с использованием методов нейровизуализации свидетельствуют о том, что обезболивание с помощью плацебо происходит через снижение уровня тревоги, которая сама находится под влиянием лежащих в ее основе познаний (Petrovic *et al*, 2005).

Однако Montgomery и Kirsch (1996) вызывали боль в разных частях тела, вводя предварительно в некоторые из них местный анестетик-плацебо, при этом другие части организма не подвергались воздействию этого плацебо. По мнению испытуемых, боль в частях организма, в которые вводился плацебо-анестетик, отличалась от боли в интактных частях, что не могло быть обусловлено общими изменениями эмоционального состояния, связанными со снижением уровня тревоги. Другие несоответствия также опровергают мнение о том, что механизм действия плацебо заключается в снижении уровня тревоги: например, тревога в действительности может облегчать боль (отсутствие болевой чувствительности, вызванное стрессом) (Shapiro & Shapiro, 1999).

Ожидаемый результат

С точки зрения когнитивно-поведенческой психотерапии тревога указывает на то, что когнитивные процессы являются неотъемлемыми компонентами плацебо-эффекта. В двух упомянутых выше исследованиях описана роль ожидаемого результата при снижении уровня тревоги (Montgomery & Kirsch, 1996; Petrovic *et al*, 2005). То, что плацебо-эффект обычно соответствует прежним убеждениям человека в отношении вмешательства, свидетельствует о том, что ожидание может также лежать в основе эффекта. Более того, в нейровизуальных исследованиях устанавливается связь реакции на плацебо с распространенной активацией фронтальной и префронтальной коры, что согласуется с обработкой ожидаемого результата и исполнительной функцией (Benedetti *et al*, 2005). На прежние и текущие убеждения могут влиять различные факторы (вставка 2).

Вставка 2. Некоторые факторы, влияющие на ожидаемый результат

Факторы влияния прошлого

- Непосредственный опыт:
- вмешательства;
- врача общей практики;

- учреждения.
- Описания опыта других людей.
- Воздействие средств массовой информации.
- Культура.

Текущие факторы влияния

- Логика.
- Вербальная информация.
- Невербальные условные знаки.
- Установки в отношении:
 - вмешательства;
 - врача общей практики;
 - учреждения.
 - Врач общей практики
 - установка;
 - личность;
 - темперамент;
 - опыт.
 - знания.

Crow и коллеги (1999) систематически анализировали литературу о влиянии как "ожидания результатов", так и "ожидания самоэффективности" (т. е. надежда пациента на то, что он сам может влиять на результат).

Усиливая ожидания в отношении самоэффективности (например, обучение навыкам, техники релаксации, предоставление информации) перед медицинскими процедурами или в лечении хронических состояний, можно улучшать результат. Более того, оптимистические ожидания результата более эффективны, чем осторожные или скептические ожидания высокого клинического результата, особенно по субъективным оценкам испытуемых. Однако в большинстве исследований прямая связь между ожидаемым и фактическим результатами не изучалась, а в нескольких оценивались ранее существовавшие ожидания. Результаты исследований, в которых было продемонстрировано ослабление боли в послеоперационном периоде благодаря техникам релаксации, не обязательно указывают на то, что плацебо-эффект опосредуется ожидаемым результатом; многие цитированные результаты можно было бы объяснить другими механизмами.

Buckman и Sabbagh (1993) установили, что беременные женщины, веря в то, что они получали противорвотные средства по поводу утренней тошноты, испытывали меньшую тошноту, а моторика желудка, связанная с тошнотой, была объективно менее выражена. Однако на самом деле участницам давали рвотное средство: плацебо-эффект, опосредованный ожидаемым результатом, изменил фармакологические эффекты лекарственного препарата на прямо противоположные.

В исследовании, проведенном Smith и McDaniel (1983), испытуемым в течение шести месяцев ежемесячно наносили на предплечье туберкулин из зеленого пузырька, вызывающий воспаление вследствие замедленной аллергической реакции; одновременное введение соли в другое предплечье из красного пузырька не вызывало воспаления. Затем содержимое пузырьков тайно поменяли. Однако туберкулин из красного пузырька вызывал менее выраженное воспаление, чем при его введении из зеленого пузырька. Соль из зеленого пузырька не вызывала воспаления. Авторы утверждали, что ожидаемый результат (содержимое красного пузырька не вызывает воспаления) повлиял на иммунную систему.

Kirsch (1999) считает, что при депрессивном расстройстве наиболее угнетающее действие оказывают метакогниции, а плацебо-эффект может запускаться посредством вселения веры в то, что депрессия может угасать. Более того, в испытаниях различие в эффективности между "активными плацебо-препаратами", которые имитируют побочные эффекты, и антидепрессантами, крайне незначительное (Moncrieff *et al*, 2004). Отсюда следует, что само убеждение пациента в том, что лекарственный препарат является активным, усиливает клинический результат.

Сопутствующий фактор — большое желание; сила желания у человека, чтобы эффект возник, также влияет на клинический результат (Price & Barrell, 1984; Jensen & Karoly, 1991). Сильное желание и ожидаемый результат — редко независимы; некоторые утверждают, что их комбинация равнозначна "надежде", которая сама могла бы быть мощным медиатором плацебо-эффекта: "Когда у нас есть надежда, это не значит, что мы думаем о том, что все завершится успешно, это означает, что все, о чем мы думаем, так или иначе будет иметь какой-то смысл" (Harrington, 1999).

Рассматривая ожидаемые результаты, нужно ли рассчитывать на осознание такой веры в них? По наблюдениям Moerman (2002), "при многих обстоятельствах, по-видимому, можно представить, что вам каким-то образом кое-что известно, но у вас нет четкого ощущения, что это — "знание"; это не формирует какое-то особое "ожидание"". Более того, в соответствии и с поведенческой, и с психоаналитической теорией бессознательные убеждения могут влиять на наши поступки.

Перенос

Перенос — это бессознательная проекция чувств, установок и желаний, первоначально направленная на значимую фигуру в ранний период развития, а в текущей жизни индивида — на другого человека, например на врача общей практики. Плацебо-эффект может запускаться в то время, когда первый терапевтический контакт побуждает пациента бессознательно взаимодействовать с врачом в отношениях, внешне напоминающих доверительные отношения "родитель-ребенок" (Forrer, 1964).

Однако можно утверждать, что механизм переноса можно отнести либо к категории ожидания (перенос, считающийся равным бессознательным убеждениям и установкам), либо к редукции тревоги (перенос, считающийся равным избавлению от бессознательного душевного напряжения).

Эффекты смысла

Для некоторых слово "ожидание" относится только к сознательным убеждениям. Поскольку когнитивные процессы происходят в бессознательном и, возможно, еще и влияют на плацебо-эффект, некоторые исследователи предпочитают более емкую терминологию, включающую в себя как сознательные, так и бессознательные процессы. Поэтому были предложены такие термины, как эффект "значений" или "контекста". Helman (2001) делит такие эффекты на "микрконтекст" (учреждение или физическая среда, в которой применяется вмешательство) и "макрконтекст" (более широкая культура, присущая врачу общей практики, пациенту и учреждению).

"Кабинет врача, отделение больницы, священный храм или дом традиционного целителя можно сравнить с театральной группой, укомплектованной декорациями сцены, реквизитом, костюмами и сценарием. Этот сценарий, порожденный самой культурой ... говорит им, как вести себя, как переживать событие и чего от него ожидать. Он помогает утвердить законную силу целителя, а также мощь его методов исцеления" (p. 5).

"Эффект значений (смысла)" настолько присущ психиатрии, что нередко его считают доказанным. Он лежит в основе клинических историй и проявлений у пациентов, формирует основу психотерапевтической теории и практики, а также влияет на процесс клинического ведения пациентов. Однако эффект значений более явный в транскультуральной психиатрии, чья сущность затрагивает эти самые значения, которые различные культуры приписывают психическому здоровью и душевной болезни.

Экспериментальные данные и отдельные примеры эффекта значений многочисленны (Moerman, 2002). Вот некоторые примеры: состояние пациентов хирургического отделения, которые видят через окно естественную обстановку, улучшается быстрее, чем в выборке с взаимно сопоставимыми членами, у которых перед глазами была стена (Ulrich, 1984); у камбоджийцев, свидетелей пыток, развивалась функциональная слепота (Roze & Van Boemel, 1989; Drinnan & Marmor, 1991); "откладывание" смерти на время после символически значимых событий, например на после празднества (Phillips & Smith, 1990).

Результаты многих исследований, в которых изучаются факторы, влияющие на плацебо-эффект, например название и цвет лекарственного препарата, возможно, демонстрируют его как эффект значений. Ожидания относительно таких свойств, как название и цвет лекарственного препарата, редко открыто выражаются, поэтому подобные бессознательные процессы, очевидно, в большей степени заключены в термине "эффекты смысла", чем в термине "эффекты ожидания". Приравнивание плацебо-эффекта к эффекту смысла кажется логичным выводом; как-никак люди — это существа значения. Но что, если плацебо-эффекты могут возникать у животных?

Обусловливание (условная реакция)

В важном исследовании Ader и Cohen (1975) сочетали инъекции циклофосфамида и водный раствор сахараина мышам. После достаточного количества парных введений один только водный раствор сахараина подавлял иммунитет у мышей после введения его инъекционным путем. Авторы утверждали, что иммунная система животных может реагировать условно-рефлекторным путем: циклофосфамид считался безусловным стимулом (БУС), а сахарин — условным (УС). Другие исследования, в основном не маскированные, также наглядно продемонстрировали условно-рефлекторное подавление иммунитета (Herrnstein, 1962; Moynihan *et al*, 1989).

Ader и Cohen (1982) подробно описали это явление, используя клиническую парадигму. Мышам, у которых методом генной инженерии вызвали волчанку, вводили сахарин (УС) в сочетании с циклофосфамидом (БУС), последний — с лечебной целью. Условное угнетение иммунитета приводило к снижению смертности и редукции протеинурии. Они также продемонстрировали, что 50%-ная схема, в соответствии с которой одна группа мышей с выработанной условной реакцией получала циклофосфамид только после половины еженедельных введений раствора сахараина, приводила к редукции эффекта, тогда как воздействие на мышей с безусловной реакцией таким же количеством соответствующих введений, но не попарно не вызывало плацебо-эффекта. Результаты других исследований также продемонстрировали терапевтическое условное подавление иммунитета у животных (Grochowicz *et al*, 1991) и у людей (Ader, 2003), а еще одно исследование показало, что приобретение условных реакций у животных можно предотвратить, повредив миндалевидные тела (Ramírez-Amaya *et al*, 1998).

Такие условные реакции были продемонстрированы в других клинических условиях (Fields & Price, 1999; Clow, 2001). Benedetti и коллеги (1999) изучали реакции у 60 пациентов хирургического профиля. Исследование начинали с внутривенного введения соли-плацебо в предоперационном периоде: подобная процедура не давала никакого клинического эффекта. После хирургического вмешательства с целью обезболивания пациентам ежедневно делали инъекции опиатов, которые также вызывали умеренно выраженное угнетение функции дыхания. Однако на четвертый день путем маскируемого обмана некоторым пациентам вводили плацебо, также вызывавшее угнетение дыхания. Было установлено, что условно-рефлекторное угнетение дыхания можно устранять путем введения налоксона.

Некоторые исследования показали, что прием плацебо после активного лечения имеет терапевтическое значение, например, в предотвращении рецидива шизофрении (Hogarty & Goldberg, 1973). Было наглядно продемонстрировано, что плацебо-кофеин (Flaten & Blumenthal, 1999), плацебо-никотин (Robinson *et al*, 2000) и плацебо-алкоголь (Newlin, 1989) дают клинические эффекты.

В своем обзоре Price и Fields (1999) отмечают параллели между реакцией на плацебо и классическим условным рефлексом. И то и другое со временем угасает, отмечается генерализация стимулов, кроме того, условная реакция менее выраженная, чем безусловная. Ader (1999), утверждая, что такой физиологический условный рефлекс более сложный, чем кажется с первого взгляда, ссылался на данные, демонстрирующие компенсаторные условные реакции, когда условная реакция фактически препятствует действию лекарственного препарата. Возникая тогда, когда лекарственный препарат воздействует на эфферентные (а не на афферентные) волокна нервной системы, такие реакции бывают при антиципации (и как гомеостатические средства) истощения эффектов безусловных стимулов.

Однако приводится много аргументов против обусловливания. Авторы нескольких экспериментов приводят аргументы в пользу условного рефлекса, формирующегося даже после только одного сдвоенного события; некоторые показывают, что на самом деле в лечебной практике первому применению вмешательства не предшествует сдвоенное событие. Более того, подтверждают ли упомянутые выше исследования, что обусловливание является медиатором, противодействующим ожидаемому результату? Участники исследования, реагирующие на "плацебо"-формы таких веществ, как анальгетик, антипсихотический препарат, кофеин, никотин или на алкоголь, вероятно, многое знали о том, что они получали, и об ожидаемых эффектах. В нескольких исследованиях было установлено, что манипулирование этими ожиданиями влияло на результат, перекрывая какое-либо прежнее обусловливание (Fillmore *et al*, 1994; Montgomery & Kirsch, 1997).

Как и в случае связи между снижением уровня тревоги и ожиданием, обусловливание и ожидание могут также быть связанными. Kirsch (1990) утверждает, что классический условный рефлекс — это средство, с помощью которого приобретаются ожидания, опосредующие плацебо-эффекты. Фактически сами слова являются символами, ассоциирующимися ("сдваивающимися") с объектами и концепциями во внешнем мире (Siegel, 2002).

Авторы одного исследования стремились прояснить соответствующую роль ожидания и обусловливания, выбрав две группы людей: здоровых добровольцев, у которых экспериментально вызывали ишемическую боль в предплечье, и пациентов с болезнью Паркинсона (Benedetti *et al*, 2003). Авторы воздействовали соответственно на ожидания болевых ощущений и контроль движений у участников. В целом они установили, что ожидания не оказывали никакого действия на секрецию гормонов, но могли влиять на переживание боли и двигательную функцию. Это означает, что бессознательные физиологические реакции на плацебо, например влияющие на эндокринную систему, могут опосредоваться обусловливанием; однако сознательные реакции на плацебо, например боль и двигательная активность, могут опосредоваться ожиданием, которое может "превзойти" выработанные ранее условные процессы.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что в “эффектах ожидания” иногда могут присутствовать процессы обусловливания, хотя бывают обстоятельства, когда обусловливание действует на физиологическом уровне, оставаясь нераспознанным на сознательном или на когнитивном уровне.

Разрыв между душой и телом

Вероятно, все эти механизмы могут представлять один и тот же процесс, концентрирующийся на разных аспектах, особенно в отношении уровней полного осознания (рис. 1). Что касается конкретного человека, места и времени, наличие полного осознания может означать, что именно ожидание действует в первую очередь; для другой ситуации это может быть обусловливание.

Рис. 1. Механизмы, которые лежат в основе плацебо-эффекта

Стрелка указывает на возможную причинность

Некоторые будут твердо ссылаться на примеры, когда только одно обусловливание объясняет исключительно физиологические эффекты (например, выработанные условно-рефлекторные иммунные реакции у мышей), а психологические процессы объясняют психологические эффекты (например, плацебо-средства редуцируют отрицательные депрессивные мысли, вселяя обнадеживающие положительные когниции). Однако в большинстве случаев в общем необходимо устранить объяснительный пробел между областью органической биологии и миром психологии и значения.

Morris (1999) отстаивает “нисходящий” принцип: “Люди активируют нейробиологические дуги, необходимые для плацебо-эффектов, через едва уловимый и размытый опыт жизни в мире культуры, неизменно богатом значениями (смыслами)” (р. 189).

Однако в исследованиях еще предстоит надлежащим образом изучить сложную сеть взаимодействующих психологических и физиологических процессов, которые лежат в основе плацебо-эффекта.

Полученные данные указывают на то, что в возникновении плацебо-эффекта могут участвовать такие процессы, как высвобождение пептидов (Brody, 1999), иммунологические и эндокринологические эффекты (Clow, 2001; Eskandari & Sternberg, 2002) или — у лиц с болезнью Паркинсона — высвобождение дофамина (de la Fuente-Fernandez *et al*, 2001). Evans утверждает, что плацебо-препараты могут действовать, подавляя острую патологическую воспалительную реакцию, лежащую в основе многих состояний, включая боль, ишемическую болезнь сердца и, возможно, депрессию (Evans, 2003, 2005).

Другие приводят аргументы в пользу “восходящего” процесса, при котором физиологическая реакция является первичным фактором, воздействующим на психологию. Исследования, в которых используются функциональные методы нейровизуализации или электроэнцефалографии, наглядно продемонстрировали биологические корреляты, ассоциированные с группами, получавшими плацебо (при боли или при депрессии) (Mayberg *et al*, 2002; Leuchter *et al*, 2002; Benedetti *et al*, 2005; Konget *et al*, 2006). Эти методы позволяют продемонстрировать, что эффект является реальным феноменом и в нем участвуют физиологические процессы, но они не указывают, является ли биологический или психологический фактор (либо и то и другое вместе) первичным агентом причинности. Кроме того, иногда трудно понять, объясняет ли какое-либо изменение активности головного мозга патологический процесс или реакцию, направленную на восстановление гомеостаза. Более того, в большинстве исследований не сравнивают группы, принимавшие плацебо, с группами, не получавшими никакого лечения, тем самым затрудняя дифференцирование между истинными реакциями на плацебо и естественным процессом выздоровления. В идеале, определяя, какие именно локусы головного мозга активны во время плацебо-эффекта, можно сконструировать нейropsychологическую модель эффекта.

Будущие исследования

Исследование плацебо-эффекта подтвердило, что он является чрезвычайно сложным феноменом, включающим в себя сложные взаимодействия сознательных и бессознательных психосоциальных процессов. Более того, интересно, что феномен распространяется на “разрыв между душой и телом”, концептуальное разделение, которое мучит ученых и философов начиная с времен Декарта и до наших дней. Методы функциональной нейровизуализации не позволяют полностью решить эту философскую головоломку, однако они помогают раскрывать некоторые нейробиологические компоненты плацебо-эффекта; уже выделены несколько зон и процессов в головном мозге для изучения. Хотя до сих пор качество исследований страдает из-за малых выборок и отсутствия их повторения, эти исследования, несомненно, и дальше будут предоставлять полезные для нас данные.

Необходимо провести больше исследований, чтобы прояснить роль особенностей личности и роль ожидания в плацебо-эффекте. Исследования 1950-х и 1960-х годов в основном были слабые с методологической точки зрения, а полученные в них результаты непоследовательные. Однако эта парадигма может не быть утраченной причиной: возможно, результаты исследований по изучению эффектов личности будут пересмотрены, на этот раз более тщательно, учитывая более высокое качество современных исследований. Можно предусмотреть, чтобы такие исследования имели преимущества перед существующими испытаниями

лекарственных препаратов; в протоколе исследования можно использовать стандартизованные вопросники для оценки установок и особенностей личности, а затем проверить корреляции переменных с полученными результатами.

Кроме того, остается пространство для дальнейшего изучения влияния обусловливания на реакцию организма на терапевтическое вмешательство, а также для исследования биохимических коррелятов плацебо-эффекта. И то и другое можно провести в психиатрии: например, изучение у пациентов с депрессией связи между плацебо-эффектом и такими параметрами, как концентрация гормонов или результаты дексаметазонового теста.

В некоторых кругах плацебо-эффект могут очернять или игнорировать, однако в последнее время стало заметно, как медицинское сообщество энергично движется в сторону признания как его наличия, так и значимости. Такой сдвиг парадигмы может лишь усилить интерес со стороны общественности и ученых, а также еще больше способствовать проведению исследований, которые уже приобретают значительную движущую силу.

Декларация интересов. Нет.

ЛИТЕРАТУРА

Ader, R. A. (1999) The role of conditioning in pharmacotherapy. In *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (ed. A. Harrington) pp. 138–165. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Ader, R. (2003) Conditioned immunomodulation: research needs and directions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17, S51–S57.

Ader, R. A. & Cohen, N. (1975) Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333–340.

Ader, R. A. & Cohen, N. (1982) Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*, 215, 1534–1536.

Anonymous (1952) The bottle of medicine. *BMJ*, 1, 149.

Beecher, H. K. (1955) The powerful placebo. *JAMA*, 159, 1602–1606.

Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., et al (1999) Inducing placebo respiratory depressant responses in humans. *European Journal of Neuroscience*, 11, 625–631.

Benedetti, F., Pollo A., Lopiano L., et al (2003) Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience*, 23, 4315–4323.

Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T.D., et al (2005) Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *Journal of Neuroscience*, 25, 10390–10402.

Braithwaite, A. & Cooper, P. (1981) Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *BMJ*, 282, 1576–1578.

Brody, H. (1980) *Placebos and the Philosophy of Medicine*. Chicago, IL: University of Chicago Press.

Brody, H. (1999) The doctor as therapeutic agent: a placebo effect research agenda. In *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (ed. A. Harrington), pp. 77–92. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Brody, H. (2000) *The Placebo Response*. New York: Harper Collins.

Buckman, R. & Sabbagh, K. (1993) *Magic or Medicine? An Investigation of Healing and Healers*. London: Pan Books.

Cattaneo, A. D., Lucchelli, P. E. & Filippucci, G. (1970) Sedative effects of placebo treatment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 3, 43–45.

Clow, A. (2001) Behavioral conditioning of the immune system. In *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine. Theory, Practice and Research* (ed. D. Peters), pp. 51–66. London: Churchill Livingstone.

- Coryell, W. & Noyes, R. (1988) Placebo response in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1138–1140.
- Crow, R., Gage, H., Hampson, S., *et al* (1999) The role of expectancies in the placebo effect and their use in the delivery of health care. *Health Technology Assessment*, 3(3), 1–96.
- de Craen, A. J., Roos, P. J., de Vries, A. L., *et al* (1996) Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and their effectiveness. *BMJ*, 313, 1624–1626.
- de la Fuente Fernandez, R., Ruth, T. J., Sossi, V., *et al* (2001) Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 293, 1164–1166.
- Drinnan, M. J. & Marmor, M. F. (1991) Functional visual loss in Cambodian refugees: a study of cultural factors in ophthalmology. *European Journal of Ophthalmology*, 1, 115–118.
- Ernst, E. (2001) Towards a scientific understanding of placebo effects. In *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine. Theory, Practice and Research* (ed. D. Peters), pp. 17–30. London: Churchill Livingstone.
- Eskandari, F. & Sternberg, E. M. (2002) Neuroendocrine mediators of placebo effects on immunity. In *The Science of the Placebo. Toward an Interdisciplinary Research Agenda* (eds H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek, *et al*), pp. 169–182. London: BMJ Books.
- Evans, D. (2003) *Placebo: The Belief Effect*. London: Harper Collins Publishers.
- Evans, D. (2005) Suppression of the acute-phase response as a biological mechanism for the placebo effect. *Medical Hypotheses*, 64, 1–7.
- Fields, H. L. & Price, D. D. (1999) Toward a neurobiology of placebo anesthesia. In *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Approach* (ed. A. Harrington), pp. 93–116. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Fillmore, M., Mulvihill, L. E., & Vogel-Sprott, M. (1994) The expected drug and its expected effect interact to determine placebo responses to alcohol and caffeine. *Psychopharmacology*, 115, 383–388.
- Flaten, M. A. & Blumenthal, T. D. (1999) Caffeine-associated stimuli elicit conditioned responses: an experimental model of the placebo effect. *Psychopharmacology*, 100, 36–39.
- Forrer, G. R. (1964) Psychoanalytic theory of placebo. *Diseases of the Nervous System*, 25, 655–661.
- Geers, A. L., Helfer, S. G., Kosbab, K., *et al* (2005) Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 121–127.
- Gracely, R. H. (1979) Psychophysical assessment of human pain. In *Advances in Pain Research and Therapy* (eds J. J. Bonica, J. C. Liebeskind & D. G. Albe-Fessard), pp. 805–824. New York: Raven Press.
- Grochowicz, P. M., Schedlowski, M., Husband, A. J., *et al* (1991) Behavioral conditioning prolongs heart allograft survival in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 5, 349–356.
- Guess, H. A., Kleinman, A., Kusek, J. W., *et al* (2002) *The Science of the Placebo. Toward an Interdisciplinary Research Agenda*. London: BMJ Books.
- Harrington, A. (1999) *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Phenomenon*. Cambridge: Harvard University Press.
- Helman, C. G. (2001) Placebos and nocebos: the cultural construction of belief. In *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine. Theory, Practice and Research* (ed. D. Peters), pp. 3–16. London: Churchill Livingstone.
- Herrnstein, R. J. (1962) Placebo effect in the rat. *Science*, 138, 677–678.
- Hogarty, G. E. & Goldberg, S. C. (1973) Drug and psychotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 28, 54–64.
- Hrobjartsson, A. & Gotzsche, P. C. (2001) Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*, 344, 1594–1602.

- Hussain, M. Z. & Ahad, A. (1970) Tablet colour in anxiety states. *BMJ*, 3, 466.
- Jensen, M. P. & Karoly, P. (1991) Motivation and expectancy factors in symptom perception: a laboratory study of the placebo effect. *Psychosomatic Medicine*, 53, 144–152.
- Jospe, M. (1978) *The Placebo Effect in Healing*. Lexington, MA: Heath.
- Kienle, G. S. & Kiene, H. (1996) Placebo effect and placebo concept: a critical methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2, 39–54.
- Kienle, G. S. & Kiene, H. (2001) A critical reanalysis of the concept, magnitude and existence of placebo effects. In *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine. Theory, Practice and Research* (ed. D. Peters), pp. 31–50 London: Churchill Livingstone.
- Kirsch, I. (1990) *Changing Expectations: A Key to Effective Psychotherapy*. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole.
- Kirsch, I. (1999) Specifying nonspecifics: psychological mechanisms of placebo effects. In *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (ed A. Harrington), pp. 166–186. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Kirsch, I. & Sapirstein, G. (1998) Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention and Treatment*, 1, art. 0002a.
- Kong, J., Gollub, R. L., Rosman, I. S., *et al* (2006) Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 26, 381–388.
- Lee, S., Walker, J. R., Jakul, L., *et al* (2004) Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized control trials? A meta-analytic evaluation. *Depression and Anxiety*, 19, 10–19.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., *et al* (2002) Changes in brain function of depressed patients during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry*, 159, 122–129.
- Lucchelli, P. E., Cattaneo, A. D. & Zattoni, J. (1978) Effect of capsule color and order of administration of hypnotic treatments. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 13, 153–155.
- Mayberg, H. S., Silva, A. J., Brannan, S. K., *et al* (2002) The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, 159, 728–737.
- Moerman, D. (2002) *Meaning, Medicine and the 'Placebo Effect'*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Moncrieff, J., Wessely, S. & Hardy, R. (2004) Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 1. Oxford: Update Software.
- Montgomery, G. & Kirsch, I. (1996) Mechanisms of placebo pain reduction: an empirical investigation. *Psychological Science*, 7, 174–176.
- Montgomery, G. & Kirsch, I. (1997) Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, 72, 107–113.
- Morris, D. B. (1999) Placebo, pain, and belief. In *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (ed. A. Harrington), pp. 187–207. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Moynihan, J., Koota, D., Brenner, G., *et al* (1989) Repeated intraperitoneal injections of saline attenuate the antibody response to a subsequent intraperitoneal injection of antigen. *Brain, Behavior, and Immunity*, 3, 90–96.
- Newlin, D. B. (1989) Placebo responding in same direction as alcohol in women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 13, 36–39.
- Peters, D. (2001) *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine. Theory, Practice and Research*. London: Churchill Livingstone.
- Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., *et al* (2005) Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalised modulatory network. *Neuron*, 46, 957–969.
- Phillips, D. P. & Smith, D. G. (1990) Postponement of death until symbolically meaningful occasions. *JAMA*, 263, 1947–1951.

Price, D. D. & Barrell, J. J. (1984) Some general laws of human emotion: interrelationships between intensities of desire, expectation, and emotional feeling. *Journal of Personality*, 52, 389–409.

Price, D. D. & Fields, H. L. (1999) The contribution of desire and expectation to placebo analgesia: implications for new research strategies. In *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (ed. A. Harrington), pp. 117–137. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Quitkin, F. M., McGrath, P. J., Stewart, J. W., *et al* (1998) Placebo run-in period in studies of depressive disorders. Clinical, heuristic and research implications. *British Journal Psychiatry*, 173, 242–248.

Ramirez-Amaya, V., Alvarez-Borda, B. & Bermudez-Rattoni, F. (1998) Differential effects of NMDA-induced lesions into the insular cortex and amygdala on the acquisition and evocation of conditioned immunosuppression. *Brain, Behavior and Immunology*, 12, 149–160.

Robinson, M. L., Houtsmuller, E. J., Moolchan, E. T., *et al* (2000) Placebo cigarettes in smoking research. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8, 326–332.

Rosenberg, N. K., Mellegard, M., Rosenberg, R., *et al* (1991) Characteristics of panic disorder patients responding to placebo. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 365, 33–38.

Rozee, P. & Van Boemel, G. (1989) The psychological effects of war trauma and abuse on older Cambodian refugee women. *Women and Therapy*, 8, 23–50.

Schonauer, K. (1994) *Semiotic Foundations of Drug Therapy. The Placebo Problem in a New Perspective*. Berlin: Mouton de Gruyter.

Shapiro, A. K. & Shapiro, E. (1984) Patient–provider relationships and the placebo effect. In *Handbook of Health Enhancement and Disease Prevention* (ed J. D. Matarazzo), pp. 371–383. New York: John Wiley & Sons.

Shapiro, A. K. & Shapiro, E. (1997) *The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.

Shapiro, A. K. & Shapiro, E. (1999) Is it much ado about nothing? In *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (ed. A. Harrington), pp. 12–36. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Siegel, S. (2002) Explanatory mechanisms for placebo effects: Pavlovian conditioning. In *The Science of the Placebo. Toward an Interdisciplinary Research Agenda* (eds H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek, *et al*), pp. 133–157. London: BMJ Books.

Smith, G. R. & McDaniel, S. M. (1983) Psychologically mediated effect on the delayed hypersensitivity reaction to tuberculin in humans. *Psychosomatic Medicine*, 45, 65–70.

Ulrich, R. S. (1984) View through a window may influence recovery from surgery. *Science*, 224, 420–421.

Walsh, T. B., Seidman, S. N., Sysko, R., *et al* (2002) Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*, 287, 1840–1847.

White, L., Tursky, B. & Schwartz, G. E. (1985) *Placebo: Theory, Research, and Mechanisms*. New York: Guilford Press.

Wolf, S. (1959) The pharmacology of placebos. *Pharmacological Review*, 11, 689–704.

Об авторе:

Aaron Vallance — детский и подростковый психиатр службы для подростков и семей в Энфилде. Научный сотрудник отделения метаболических и клинических испытаний, кафедры психиатрии и Королевской независимой больницы в Лондоне, член редакционной коллегии *Journal of Alternative and Complementary Medicine*.

Адрес для корреспонденции: Aaron Vallance, Charles Babbage House, 1 Orton Grove, Enfield EN1 4TU, UK. E-mail: aaronvallance@doctors.org.uk