

УДК 15.81.29

**ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ  
В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ:  
НАРРАТИВНЫЙ ОБЗОР**

***Визило Т. Л.***

*доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии,  
нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации  
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава  
России,  
Россия, г. Кемерово*

***Сильнягин Д. Е.***

*студент  
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава  
России,  
Россия, г. Кемерово*

***Семенов В.А.***

*доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии,  
нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации  
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава  
России,  
Россия, г. Кемерово*

***Акименко Г.В.***

*кандидат исторических наук, доцент кафедры клинической психологии  
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава  
России,  
Россия, г. Кемерово*

**Аннотация.** Плацебо-эффект включает в себя сложные взаимодействия между различными системами организма. Многочисленные исследования подтверждают

важность плацебо в клинической практике. В реальной жизни механизм формирования ноцебо-эффекта запускается через негативный опыт, полученный от предыдущего лечения. Анализ научных публикаций по этой теме позволяет сделать вывод, что ноцебо не только ухудшает результаты лечения, но и является серьёзным фактором, искажающим результаты клинических исследований. Ноцебо-эффект может проявляться по-разному: он может быть причиной побочных эффектов лекарств и даже синдрома отмены. Однако, как и в случае с плацебо, ноцебо может быть чисто психологическим феноменом, не связанным с фармакологическим эффектом препарата. В настоящее время продолжаются исследования биохимических, нейроэндокринных и генетических основ этого эффекта.

**Ключевые слова:** эффект плацебо, психофизиологические эффекты, медицинские работники, вербальное воздействие, ноцебоэффект.

***PSYCHOPHYSIOLOGICAL EFFECTS IN THE ACTIVITIES  
OF MEDICAL WORKERS: A NARRATIVE REVIEW***

***Vizilo T. L.***

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Neurology,  
Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation*

*Kemerovo state medical University of Ministry of health of Russia*

*Kemerovo, Russia*

***Silnyagin D. E.***

*Student*

*Kemerovo state medical University of Ministry of health of Russia*

*Kemerovo, Russia*

***Semenov V. A.***

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Neurology,  
Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation*

*Kemerovo state medical University of Ministry of health of Russia*

*Kemerovo, Russia*

***Akimenko G.V.***

*Ph. D., associate Professor, head of the Department of history and psychology  
Of the Kemerovo state medical University of Ministry of health of Russia  
Kemerovo, Russia*

**Abstract.** The placebo effect involves complex interactions between different body systems. Numerous studies confirm the importance of placebo in clinical practice. In real life, the mechanism of the nocebo effect is triggered by negative experiences from previous treatment. An analysis of scientific publications on this topic allows us to conclude that nocebo not only worsens treatment outcomes, but is also a serious factor distorting the results of clinical trials. The nocebo effect can manifest itself in different ways: it can be the cause of side effects of drugs and even withdrawal syndrome. However, as in the case of placebo, nocebo can be a purely psychological phenomenon unrelated to the pharmacological effect of the drug. Currently, studies of the biochemical, neuroendocrine and genetic bases of this effect are ongoing.

**Keywords:** placebo effect, psychophysiological effects, health workers, verbal influence, nocebo effect.

Эффект плацебо представляет собой сложный психофизиологический феномен, при котором у пациента наблюдаются улучшения состояния здоровья после применения инертного вещества или проведения процедур, не обладающих реальным лечебным действием. Основой этого эффекта является ожидание положительного результата и вера пациента в эффективность вмешательства. В деятельности медицинских работников эффект плацебо играет важную роль, поскольку он может значительно повышать клинические результаты, даже если терапия основана на минимальном фармакологическом воздействии.

Основные механизмы эффекта плацебо включают психологическое обучение и реакцию на ожидания. Теория условных рефлексов И.П. Павлова объясняет, как внешний стимул, например форма или цвет таблетки, становится сигналом для

Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

активации физиологических изменений. Вторая важная составляющая — это ожидания пациента, которые создаются вербальными и невербальными сигналами медицинского персонала. Например, доброжелательная манера общения врача и уверенность в успехе лечения повышают вероятность положительного плацебо-эффекта.

Эффект плацебо тесно связан с активацией определённых нейрохимических процессов, происходящих в головном мозге. Нейрохимия эффекта плацебо отражает сложное взаимодействие нескольких систем мозга, включая опиоидную, дофаминергическую, серотонинергическую и каннабиноидную. Эти системы работают в тесной интеграции, отвечая на ожидания пациента и формируя субъективное ощущение улучшения состояния. Основными нейромедиаторами, задействованными в этом феномене, являются эндогенные опиоиды, дофамин, серотонин и каннабиноиды. Их взаимодействие и модуляция оказывают ключевое влияние на формирование субъективного ощущения облегчения, снижения боли и улучшения общего состояния здоровья. Эндогенные опиоиды играют центральную роль в механизмах плацебо-анальгезии (обезболивания). Эти вещества, включая эндорфины и энкефалины, связываются с опиоидными рецепторами в центральной нервной системе, вызывая снижение восприятия боли. Исследования, проведённые с использованием опиоидных антагонистов, таких как налоксон, подтвердили, что блокада опиоидных рецепторов устраняет эффект плацебо при болевых состояниях. Это свидетельствует о том, что активация эндогенной опиоидной системы является одним из ведущих механизмов, обеспечивающих анальгетический эффект плацебо. Дофамин, ключевой нейромедиатор системы вознаграждения, также активно участвует в реализации эффекта плацебо. Его высвобождение усиливается в ответ на положительные ожидания пациента, что способствует формированию субъективного ощущения улучшения.

Исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показали, что при активации эффекта плацебо наблюдается увеличение дофаминергической активности в прилежащем ядре, структуре, ответственной за

Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

обработку вознаграждения и мотивации. Это связывает эффект плацебо с ожиданием положительного результата и ощущением удовлетворения.

Серотонин, широко известный как регулятор настроения, также играет важную роль в эффекте плацебо. Он участвует в модуляции эмоционального состояния, снижении тревожности и депрессии, что особенно важно при лечении психосоматических расстройств. Повышение активности серотонинергической системы при плацебо-эффекте связано с воздействием на рецепторы 5-НТ1А и 5-НТ2А, которые участвуют в регуляции эмоционального ответа и восприятия стресса. Эндогенные каннабиноиды, такие как анандамид, взаимодействуют с каннабиноидными рецепторами CB1 и CB2, модулируя болевые ощущения и стресс. Их активация была продемонстрирована в ряде исследований, посвящённых изучению обезболивающего эффекта плацебо. Каннабиноидная система, подобно опиоидной, может участвовать в подавлении боли и формировании положительных ощущений, усиливаемых ожиданием результата.

Эффект плацебо включает сложные взаимодействия между указанными системами. В ситуациях, когда пациент испытывает положительные ожидания, активируются структуры головного мозга, включая переднюю поясную кору, орбитофронтальную кору и прилежащее ядро. Эти области участвуют в обработке эмоций, восприятии боли и принятии решений, формируя интегрированный ответ на ожидание выздоровления. Важно отметить, что активация этих нейромедиаторных систем происходит под влиянием когнитивных факторов, таких как уверенность в успехе лечения, доверие к врачу и предыдущий положительный опыт. Такие модуляции демонстрируют, что эффект плацебо не является исключительно психологическим явлением, но также имеет прочную нейрохимическую основу. Понимание нейрохимических основ эффекта плацебо открывает новые возможности для разработки терапевтических подходов, которые усиливают эффективность лечения, опираясь на внутренние ресурсы организма.

Эффект плацебо открывает широкие возможности для повышения эффективности лечения. Во-первых, он способствует укреплению доверия между

Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

пациентом и врачом, что само по себе улучшает результаты терапии. Во-вторых, его использование позволяет минимизировать фармакологическую нагрузку, снижая риск побочных эффектов и связанных с ними осложнений. Однако для активации плацебо-эффекта требуется высокий уровень коммуникации со стороны врача: внимательное отношение к пациенту, умение внушать уверенность в терапии и правильно формулировать информацию о лечении. С другой стороны, недостаток знаний о плацебо-эффекте может приводить к снижению качества лечения. Например, нейтральное или негативное общение врача с пациентом, отсутствие эмпатии и ясного объяснения лечебного процесса способствуют формированию негативных ожиданий, нивелируя потенциал плацебо.

Многочисленные исследования подтверждают значимость плацебо в клинической практике. В эксперименте Benedetti (2005) пациенты с хронической болью сообщали о значительном облегчении симптомов после применения плацебо, если процедура сопровождалась поддерживающими словами медицинского персонала. Аналогично в исследованиях эффективности анальгетиков было выявлено, что инертные вещества вызывали выраженное снижение болевого синдрома благодаря ожиданиям пациентов. Кроме того, мета-анализ Vickers et al. (2010) показал, что эффект плацебо может достигать 30–40% от общего клинического эффекта при лечении функциональных расстройств, таких как синдром раздраженного кишечника или хроническая боль. Это демонстрирует важность использования плацебо-эффекта как инструмента повышения эффективности лечения.

Использование эффекта плацебо поднимает ряд этических вопросов, включая необходимость информирования пациента о применяемом лечении. Многие специалисты подчеркивают, что обман пациента недопустим, но акцент на положительных аспектах лечения, уверенность в его эффективности и поддерживающее общение являются этически приемлемыми и способствуют активации плацебо.

Эффект плацебо представляет собой важный инструмент, который

медицинские работники могут использовать для повышения эффективности лечения. Его применение требует развития коммуникативных навыков и понимания психологических аспектов взаимодействия с пациентами. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение нейробиологических механизмов плацебо и разработку методов его безопасной и этически приемлемой активации.

Вербальное воздействие на окружающих является основой деятельности медработников, для повышения эффективности которой используют наряду с малыми формами суггестивных методов и психофизиологический феномен плацебо. В тоже время, особенно, в результате сформировавшейся массовой межличностной информационно-коммуникативной системы социальных сетей в Интернете медработникам необходимо принимать во внимание эффект ноцебо.

Эффект ноцебо - это индукция симптома, воспринимаемого как негативный в результате фиктивного лечения и / или внушения негативных ожиданий. Реакция на ноцебо — это негативный симптом, вызванный собственными негативными ожиданиями пациента и / или негативными предложениями клинического персонала в отсутствие какого-либо лечения. Информация о возможных осложнениях и негативных ожиданиях со стороны пациента увеличивает вероятность побочных эффектов. Нежелательные побочные реакции при медикаментозном лечении иногда возникают из-за эффекта ноцебо. [1]

В настоящее время исследование феномена ноцебо направлено на решение трех центральных вопросов:

1. Вызваны ли эффекты ноцебо теми же психологическими механизмами, что и эффекты плацебо, т.е. обучение (кондиционирование) и реакция на ожидания?
2. Основаны ли эффекты плацебо и ноцебо на одних и тех же или на разных нейробиологических событиях?
3. Отличаются ли предикторы эффектов ноцебо от таковых для эффектов плацебо?

В условиях реальной жизни механизм формирования ноцебо-эффекта реализуется путем приобретения негативного опыта от проведенного в прошлом лечения. Индукция ожиданий у больных может производиться путем словесного внушения со стороны медицинского персонала, а также может быть вызвана ранее пережитым опытом возникновения того или иного симптома, побочного эффекта после проведенного лечения. Следует иметь в виду, что в клинике 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, так как вербально и/или невербально врач контактирует с больным, и неправильная тактика общения может уменьшить надежду на улучшение самого пациента. [1, 3, 6]

Механизм возникновения эффекта ноцебо физиологически схож с возникновением эффекта плацебо. Проверенные механизмы реакции плацебо включают в себя выработку условного рефлекса по Павлову и психологическую индукцию ожиданий. Так, вербальная индукция ожиданий и выработка условного рефлекса могут приводить к гиперальгезии и усилению восприятия тактильных ощущений. В 2008 году Stovner L. с соавторами экспериментально выяснил, что вербальная индукция ожиданий привела к появлению головной боли у здоровых испытуемых.

В условиях лаборатории условный рефлекс вырабатывается при сочетанном воздействии условного и безусловного стимулов. Так, для формирования ноцебо-ответа испытуемым дают препарат или подвергают физическому воздействию (термо-, электростимуляции и т.д.). Исследуемые испытывают от этого неприятные ощущения (побочные эффекты), затем в определенный момент реальный препарат или физическое воздействие заменяют на мнимое, а при этом исследуемые продолжают испытывать неприятные ощущения. Таким образом, внешний вид таблетки или процедура становится условным стимулом, обуславливающим ответную реакцию в виде неприятных ощущений. [1, 2, 3]

В отличие от эффекта плацебо, ассоциированного с сигналами эндогенных опиоидных пептидов, болевые и тревожные реакции ноцебо реализуется посредством увеличения в циркуляции нейромедиатора холецистокинина, вырабатываемого клетками проксимального отдела тонкого кишечника. Помимо регуляции пищеварения, в условиях тревожного ожидания избыток холецистокинина через рецепторы в головном мозге усиливает чувство страха и индуцирует гипералгезию. Свою роль в усилении чувства тревожности также вносят стрессовые гормоны надпочечников, АКТГ и кортизол. Enck P., Benedetti F. и Schedlowski M. в 2008 году провели эксперимент, в ходе которого было выявлено, что блокада рецепторов холецистокинина неселективным ингибитором проглумидом (противоязвенное средство, в России не зарегистрировано) уменьшает ноцебо-индуцированную тревожность и гипералгезию. Снизить частоту появления эффектов ноцебо также возможно приёмом анксиолитика - диазепама. Это подтверждает важную роль чувства тревоги и исключает плацебо-ассоциированные механизмы в развитии реакций ноцебо. [5, 6]

Интенсивность и стойкость ноцебо-ответа, вызванного вербальной индукцией ожидания, в значительной степени зависят от формы и источника информации. В своей работе Varelman с соавторами в 2010 году провел исследования влияния формы вербального внушения на восприятие боли при введении местного анестетика перед проведением эпидуральной анестезии у рожаящих женщин. Одной группе женщин было сказано, что при проведении манипуляции они почувствуют «боль, как при укусе пчелы», во второй группе было сказано: «Мы проведем локальную анестезию, чтобы вы чувствовали себя комфортно в течение всей процедуры». Женщины первой группы оценили интенсивность боли значительно выше. [2, 27]

В декабре 2022 года Ruijie Li вместе с соавторами опубликовал мета-анализ исследований с оценкой эффекта ноцебо у лиц с синдромом раздражённого кишечника, получавших самое разнообразное лечение. Из 6107 исследований в итоге были отобраны 53, для которых указана частота сопутствующих реакций в группе плацебо и было доступно их описание. Эффект ноцебо отмечался

Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

неоднократно - у 32% испытуемых. Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями на фоне инертного лечения были:

- головная боль (9%);
- назофарингит (7%);
- боль в животе (4%);
- тошнота (4%).

Частота ответа на ноцебо была низкой в случае, когда изучалось влияние на болезнь пробиотиков, спазмолитиков и средств традиционной китайской медицины; высокая частота ноцебо-эффекта отмечалась тогда, когда изучали антибиотики. [4]

В 2022 году Naas J.W. с соавторами опубликовал мета-анализ двенадцати слепых плацебо-контролируемых испытаний вакцин против SARS-CoV-2, включавших более 45000 участников. Целью статьи было оценить частоту нежелательных побочных реакций, так как слухи о плохой переносимости коронавирусных вакцин преследуют с момента их появления и являются весомой причиной отказа от вакцинации. Исследование показало, что побочные реакции зафиксировали 46 % и 61 % вакцинированных после первой и второй вакцины, соответственно. Эффекты ноцебо могут проявиться у любого пациента, информированного о возможных нежелательных побочных реакциях. Были выявлены возможные факторы риска: женский пол, наличие тревожного расстройства, нежелательные побочные эффекты от другой терапии в анамнезе, информирование пациента о назначении более высокой дозы, наблюдение за людьми, развившими нежелательные реакции на получаемый препарат. При испытаниях вакцин против SARS-CoV-2 эффекты ноцебо чаще регистрировали у более молодых пациентов. [28]

В книге «Биология веры» В.Lipton приводит пример больного раком пищевода после радикального лечения, которого тем не менее предупредили о неизбежности рецидива. Спустя некоторое время пациент «ожидательно» скончался, но на аутопсии признаков рецидива опухоли обнаружено не было. С 2010-х гг. интерес к ноцебо существенно усилился в связи с широким внедрением в клиническую практику

Дневник науки | [www.dnevnika.ru](http://www.dnevnika.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

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. 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. [6, 18, 19, 20, 21]

В проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в 2015 году Еленой Никифоровой с соавторами, 15% пациентов с ревматической патологией в течение 1 года после перехода с оригинального инфликсимаба на биосимилляр прекратили терапию, несмотря на объективную положительную динамику. В 2018 году Tweehuysen L. с соавторами в большом проспективном рандомизированном клиническом исследовании получил схожие результаты: почти четверть пациентов прервали терапию биосимилляром вследствие субъективного (без объективного подтверждения) ухудшения состояния. [22, 23]

Феномен ноцебо проявляется и в отношении дженериков других препаратов. Например, в исследовании анальгетической эффективности сильнодействующего опиоида ремифентанила Bingel U. с соавторами в 2011 году установил, что «отрицательное ожидание» у здоровых добровольцев, испытывающих термическую боль, нивелировало его анальгетическое действие. [24]

Следует учитывать, что такие личностные особенности, как повышенная возбудимость и склонность к пессимизму, могут предрасполагать к феномену эффекта ноцебо. Хорошо известно, что депрессивный и тревожный человек хуже, чем позитивный, реагирует на лечение, а психически лабильные люди чаще ощущают побочные эффекты лекарств [25, 26].

Информация о трудностях, которые могут возникнуть во время лечения, нередко повышает склонность внушаемого человека к их развитию. В качестве Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

примера можно привести исследование побочного действия аспирина, которое провёл в трех американских клиниках в 2014 году Rožgain I. с соавторами. В первых двух участников предупреждали 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 [1, 3, 16, 25, 26].

В 2012 г. доктор медицины Hauser W., а также его коллеги — доктор медицины проф. Hansen E. и доктор психологии проф. Enck P. — решили исследовать феномен ноцебо. Для начала они отобрали в международной медицинской библиотеке Medline все статьи, имеющие отношение к данному эффекту. При этом из 151 найденной научных статей лишь четверть были эмпирическими исследованиями. Например, в экспериментальном исследовании 50 пациентов с хронической болью в спине были случайным образом разделены на две группы перед тестом на сгибание ног. Одной группе сообщили, что тест может привести к небольшому увеличению боли, другой — что тест не влияет на уровень боли. В конце эксперимента пациенты из первой группы сообщают о сильной боли, оценивая ее интенсивность в среднем на 48 по 101-балльной шкале. К тому же отрицательная информация позволила им выполнить существенно меньше сгибаний ног, чем в группе с нейтральной инструкцией. При этом во второй группе пациенты оценили интенсивность боли в среднем на 30 баллов по той же 101-балльной шкале. [1]

В своей статье 2022 года д.м.н. Минутко В.Л. ссылается на исследование «Petersen et al.», в котором пациенты с невропатической болью также получали открытое и скрытое введение капсаицина через дезинфицирующие салфетки в дозах, которые, как было показано ранее, усиливали болевой эффект. В исследовании также был включен контроль, который предполагал исследование без лечения. В открытом состоянии капсаицин вводили в дезинфицирующую салфетку на глазах у пациентов, которым говорили: «Известно, что препарат, который вам только что дали, сильно усиливает болевой эффект у некоторых пациентов». Скрытые и контролируемые

Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

условия следовали той же процедуре, что и вмешательство плацебо. Никаких эффектов ноцебо не было получено ни при спонтанной боли, ни при любых измерениях вызванной боли. Отсутствие эффекта ноцебо в этом исследовании, возможно, было связано с тем, что вмешательство не было достаточно негативным (например, пугающим, неприятным) или болезненным. Тем не менее, в исследованиях пациентов с хронической болью, включая пациентов с невропатической болью, постоянно сообщалось о сопутствующих эффектах. [6]

Scott D.J. с соавторами в 2008 году провел позитронно-эмиссионное исследование с меченым ( $^{11}\text{C}$ ) раклопидом и карфентанилом, в ходе которого было выявлено снижение выброса допамина и эндогенных опиоидов после индукции ноцебо-гипералгезии. Возможно, снижение активности опиатной и дофаминергической систем вносит свой вклад в развитие ноцебо-гипералгезии. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии после индукции ноцебо-гипералгезии обнаружено усиление функциональной активности в поясной извилине коры головного мозга, верхней височной извилине, гиппокампе, покрышке, префронтальной извилине, что может указывать на наличие общих центров, отвечающих на индукцию эффектов плацебо и ноцебо. При этом роль гиппокампа еще ни разу не была продемонстрирована в исследованиях плацебо-анальгезии, что может свидетельствовать о специфической роли этой структуры в формировании ноцебо-гипералгезии. [2, 7, 8]

В 2009 году S. Geuter и соавторы в своей работе обнаружил усиление функциональной активности спинного мозга на уровне сегментов C5–C6 после индукции гипералгезии путем аппликации инертного крема на область предплечья вместе с вербальной индукцией ожидания усиления боли. Это так же, как и в случае с плацебо-анальгезией, может говорить о модулирующем влиянии высших отделов ЦНС на спинной мозг при формировании ноцебо-гипералгезии. [9]

М. Amanizo с соавторами в 2009 году провел мета-анализ практически 70 клинических исследований препаратов против мигрени, уделив максимальное внимание возникавшим побочным эффектам. Высокая частота побочных эффектов

Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

была обнаружена в плацебогруппах испытуемых, при этом побочные эффекты были сходными с таковых оригинальных препаратов. Например, плацебоантиконвульсанты давали побочные эффекты в виде анорексии, парестезии и инфекции верхних дыхательных путей, т.е. побочные эффекты, свойственные препаратам данной группы. Эти данные позволяют предположить, что источником информации, порождающей ноцебоэффект, является добровольное информированное согласие, которое предоставляется пациентам до приема препаратов. [2, 10]

Значительными проблемами также являются отказ пациентов от участия в клинических исследованиях и их слабая приверженность лечебному процессу из-за появления побочных эффектов, которые зачастую являются ноцебоэффектами. В работе М. Myers с соавторами в 1987 году провёл оценку влияния информированного согласия, содержащего и не содержащего информации о возможных гастроинтестинальных нежелательных побочных эффектах, на частоту нежелательных побочных эффектов и отказ пациентов от дальнейшего участия в исследованиях. Оценка проводилась в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях эффективности ацетилсалициловой кислоты, сульфинпиразона и обоих препаратов в лечении нестабильной стенокардии. Авторы обнаружили, что включение информации о гастроинтестинальных осложнениях в информированное согласие приводит к 6-кратному увеличению частоты побочных эффектов и отказу от лечения [11].

S. Kolsterhalfen с соавторами в 2009 году оценили восприимчивость мужчин и женщин к индукции ожиданий и выработке условного рефлекса при формировании ноцебоответа. Было установлено, что женщины более восприимчивы к формированию ноцебоответа через выработку условного рефлекса, в то время как индукция ожидания была более эффективной в формировании ноцебоответа у мужчин. Известно, что люди тревожномнительного склада характера, тщательно прислушивающиеся к своим телесным ощущениям, более других склонны к ипохондрии. [12].

Известно, что эректильная дисфункция может быть вызвана некоторыми препаратами, применяемыми в кардиологии. Так, например, в инструкции к применению многих лекарственных препаратов этой группы есть указания на возможность развития подобных состояний. G. Соссо и коллеги в 2009 году в ходе исследования оценили влияние информирования больных на частоту развития эректильной дисфункции при лечении артериальной гипертензии метопрололом. Испытуемые были разделены на 3 группы. В первой группе больные были полностью информированы относительно принимаемого препарата и возможном развитии эректильной дисфункции. Испытуемые второй группы знали, что принимают метопролол, но о возможном развитии эректильной дисфункции информированы не были. Третья группа не получила информации ни о препарате, ни о возможном развитии эректильной дисфункции. В первой фазе исследования больные принимали метопролол в течение 60 дней. По ее итогам частота эректильной дисфункции составила 32%, 13% и 8% в первой, второй и третьей группах соответственно. Во второй фазе участвовали больные эректильной дисфункцией, продолжавшие принимать метопролол в той же дозировке, но при этом разделенные на две группы по лечению эректильной дисфункции. Одна группа получала 20 мг тадалафила, другая – плацебо. Оказалось, что как тадалафил, так и плацебо были одинаково эффективными. Похожее исследование провели A. Silvestri с соавторами ещё в 2003 году и получили схожие результаты. Эти исследования еще раз подчеркивают значение формирования ожиданий пациентов и информированного согласия в клинической практике и клинических исследованиях, а также роль высших психических функций в формировании ноцебофеномена. [14, 15]

Помимо индивидуальных особенностей организма и личности, предрасполагающих к ноцебоэффекту, на сегодняшний день большое внимание уделяется поиску генетических маркеров ноцебо. В 2014 году в работе L. Wendt и соавторы изучали связь полиморфизма гена катехолортометилтрансферазы (КОМТ) Val158Met(G472A) и частоту развития побочных эффектов у пациентов, Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

принимавших активный препарат и плацебо. Было обнаружено, что гомозиготные носители Val158 чаще сообщали о развитии специфических и общих нежелательных побочных эффектов как в ходе активного лечения, так и при применении плацебо по сравнению с носителями других генотипов. Носители этого гена также давали наивысшие показатели по оценочным шкалам ипохондрии. Таким образом, можно предположить, что ген КОМТ Val158Met, в частности генотип Val158/Val158, служит генетическим маркером ноцебо. Необходимо отметить, что в целом проблема поиска факторов, предрасполагающих к ноцебоэффекту, остается актуальной и нерешенной. [13]

### **Обсуждение**

Врачи сталкиваются с этической дилеммой, представленной необходимостью не только информировать пациентов о потенциальных осложнениях лечения, но и минимизировать вероятность этих осложнений, т.е. избегать их возникновения из-за потенциального эффекта ноцебо путем тщательного информирования пациента. Возможные пути решения дилеммы включают в себя акцентирование внимания пациента на том, что предлагаемое лечение обычно хорошо переносится, или же получение разрешения пациента сообщать не в полной мере о его возможных побочных эффектах. Важно обучение коммуникациям в медицинской школе, обучение в ординатуре и непрерывное медицинское образование, чтобы врачи могли лучше использовать силу слов на благо пациентов и их здоровья, а не во вред им, ибо сила слов и убеждения во взаимоотношениях врача и пациента наряду с эффективностью препарата – залог успешного лечения любых заболеваний. Врачам издавна известно, что использование веществ, не обладающих реальным целебным свойством, может иметь положительный эффект, если пациент ожидает исцеления. [1, 2]

### **Выводы**

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ноцебоэффект не только ухудшает результаты лечения в клинической практике, но и является серьезным негативным фактором, искажающим результаты клинических исследований. Эффект Дневник науки | [www.dnevnikaui.ru](http://www.dnevnikaui.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

ноцебо разнообразен: он может быть причиной побочных эффектов лекарств и даже синдрома их отмены. Но в то же время, как и в случае с плацебо, ноцебо может быть чисто психологическим феноменом, не связанным с фармакологическим эффектом назначенного вещества. В настоящее время продолжают исследования биохимических, нейроэндокринных и генетических основ эффекта.

### **Библиографический список:**

1. Benedetti, F. (2005). Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45, 379–408. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095956>
2. Vickers, A. J., & Fisher, P. (2010). Do randomized controlled trials with placebo controls offer particular advantages in evaluating complex, heterogeneous, and subjective outcomes? *BMC Medicine*, 8(1), 17. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-17>
3. Enck, P., Benedetti, F., & Schedlowski, M. (2008). New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*, 59(2), 195–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.030>
4. Colloca, L., & Miller, F. G. (2011). How placebo responses are formed: A learning perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1572), 1859–1869. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0398>
5. Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 375(9715), 686–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2)
6. 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.
7. Д.Ю. Пушкарь, Г.Р. Касян, А.Р. Живулько, А.С. Попова. Ноцебоэффект: советы практикующему врачу. 2015. Доступно по: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/31479>. Ссылка активна на 10 сентября 2024.

8. Fabrizio Benedetti, Elisa Frisaldi, Alessandro Piedimonte. The need to investigate nocebo effects in more detail. 2019; DOI: 10.1002/wps.20627
9. Ruijie Li, Fuping Chen, Xuanxuan He, Yuqing Feng . Nocebo response intensity and influencing factors in the randomized clinical trials of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 1018713. PMID: 36606047
10. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F. Understanding the mechanisms of placebo and nocebo effects. *Swiss Med Wkly*. 2020; 150: w20340.
11. Минутко В.Л. Плацебо, ноцебо и невропатическая боль. 2022. Доступно по: <https://minutkoclinic.com/blog-doktora-minutko/placebo-nocebo-i-nevropaticheskaya-bol>. Ссылка активна на 10 сентября 2024.
12. Scott D.J., Stohler C.S., Egnatuk C.M., Wang H., Koeppel R.A., Zubieta J.K. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008;65(2):220231.
13. Kong J., Gollub R.L., Polich G., Kirsch I., Laviolette P., Vangel M., Rosen B., Kaptchuk T.J. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J. Neurosci*. 2008;28(49):1335413362.
14. Geuter S., Büchel C. Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *J. Neurosci*. 2013;33(34):1378490.
15. Amanzio M., Corazzini L.L., Vase L., Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain*. 2009;146(3):261–269.
16. Myers M.G., Cairns J.A., Singer J. The consent form as a possible cause of side effects. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1987;42(3):250–253.
17. Klosterhalfen S., Kellermann S., Braun S., Kowalski A., Schrauth M., Zipfel S., Enck P. Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J. Psychosom. Res*. 2009;66(4):323328.
18. Wendt L., Albring A., Benson S., Engler H., Engler A., Hinney A., Rief W., Witzke O., Schedlowski M. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met polymorphism is

associated with somatosensory amplification and nocebo responses. 2014. PLoS ONE 9(9): e107665.

19. Cocco G. Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne effect. *Cardiology*. 2009;112(3):174–177.

20. Silvestri A., Galetta P., Cerquetani E., Marazzi G., Patrizi R., Fini M., Rosano G.M. Report of erectile dysfunction after therapy with betablockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur. Heart. J.* 2003;24(21):1928–1932.

21. 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.

22. Hauser W, Hansen E, Enck P: Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(26): 459—65. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0459.

23. Lipton B.H. *The biology of belief: unleashing the power of consciousness, matter, & miracles*. Carlsbad, Calif.: Hay House; 2007.

24. Glinborg 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/annrheumdis2017-eular.1703

25. 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

26. 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.

27. Nikiphorou E., Kautiainen H., Hannonen P., Asikainen J., Kokko A., Rannio T. Clinical effectiveness of CT-P13 (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.

28. 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

29. Bingel 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.

30. 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.

31. Požgain I., Požgain Z., Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a minireview. *Psychiatr Danub.* 2014;26(2):100–107.

32. Varelmann D., Pancaro C., Cappiello E.C., Camann W.R. Noceboinduced hyperalgesia during local anesthetic injection. *Anesth. Analg.* 2010;110(3):868870.

33. Haas J.W., Bender F.L., Ballou S., et al. Frequency of Adverse Events in the Placebo Arms of COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(1): e2143955.

*Оригинальность 77%*