



Тайная сила ожидания: история эффекта плацебо и его влияние на инновации в медицине

Е.Е. Васенина, д.м.н., проф., О.С. Левин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Евгеньевна Васенина, hel_vas@mail.ru

Для цитирования: Васенина Е.Е., Левин О.С. Тайная сила ожидания: история эффекта плацебо и его влияние на инновации в медицине. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 52–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-52-60

В современном мире термин «плацебо» обычно используется для обозначения лекарств-пустышек – препаратов, не обладающих доказанной эффективностью. Однако исторически под плацебо (от лат. placebo – «буду угоден, понравлюсь») понимали средства, которые помогали, нравились и «были угодны» подавляющему большинству пациентов. Всеобщий положительный отклик на эти средства обеспечивали ожидание пользы, а также вера в их силу и эффективность. В последние несколько десятилетий в медицине закрепился термин, противоположный плацебо, – «ноцебо». Он означает исходную уверенность в неэффективности лечения и ожидание негативных последствий приема препаратов, что существенно влияет на восприятие пациентом результатов терапии и способствует снижению терапевтического отклика. В статье рассмотрены психологические и физиологические механизмы позитивного влияния «силы ожидания», возможность применения плацебо, а также различия в эффектах плацебо и ноцебо как в практической, так и в научной медицине.

Ключевые слова: плацебо, ноцебо, факторы, влияющие на эффект плацебо, бренд, дженерик, форма выпуска

История плацебо: от религии к медицине

Первично понятие «плацебо» появилось не в медицинских словарях и энциклопедиях, а в религиозной литературе [1]. В Еврейской библии (Танах) во фразе «Я буду ходить (пойду) перед лицом Господа в земле живых» использовалось древнее еврейское слово ethalekh, которое и означало «Я буду ходить». В дальнейшем эта фраза была переведена на греческий язык: εὐαρεστήσω ἐναντίον κυρίου ἐν χῶρᾳ ζώντων, однако при переводе она преобразовалась в выражение «Я буду радовать»: «Я буду радовать Господа в земле живых». При переводе же с греческого на латынь и вовсе поменялся смысл: выражение «Я буду радовать» стало означать «угождать» или «быть благоугодным» – «Placebo Domino in regione vivorum», или «Буду благоугоден Господу в стране живых» [2]. Так слово «плацебо» активно закрепилось в религиозной литературе. В Вульгате (латинском переводе для католической церкви) эта строчка стала частью 114-го псалма, который был включен в систему заупокойных служб. Точнее,

этот псалом с первой строчкой «Placebo Domino in regione vivorum» был частью заупокойной вечерни. Вечерня являлась одним из этапов заупокойной службы и пелась тогда, когда начинались поминки и накрывались столы. Поскольку умерший должен был «угождать» и «быть благоугодным», часть людей занималась специально, чтобы восхвалять покойника, а часть приходила просто так, к столу. В результате возникло выражение «Да он просто плацебо петь пришел» для обозначения тех, кто не имел отношения ни к покойному, ни к заупокойной службе [2]. К X в. сформировалось стойкое выражение «певец плацебо», которое начало использоваться уже за пределами религии – так обозначали любого человека, не имевшего отношения к происходящему, по сути бесполезного. Еще более негативной окраски слову «плацебо» добавили «Кентерберийские рассказы» (The Canterbury Tales) Джеффри Чосера. В «Сказке о торговце» имя Плацебо носил один из персонажей с чертами явного психопата, а в «Сказке Парсона» певших 114-й псалом,



который по первой строчке устойчиво назывался как «Плацебо», окрестили капелланами дьявола [3]. В итоге из-за трудностей перевода исходный смысл слова ethalekh был утрачен, а его латинский перевод устойчиво стал восприниматься в отрицательном контексте. Интересно, что в последнем официальном варианте Библии строчка «Placebo Domino in regione vivorum» была заменена на «Ambulabo coram Domino in regione vivorum» («Буду ходить пред лицом Господним на земле живых»), что практически вернуло исходную формулировку. Однако, несмотря на то, что «плацебо» исчезло из последнего утвержденного Иоанном II варианта и несколько утратило религиозный смысл, его значение для медицины остается актуальным.

Насколько религиозные корни легли в основу использования термина «плацебо» в медицинской практике, до сих пор не ясно, но можно проследить определенную общность: врач, назначающий (воспевающий) плацебо, делает это как бы вне болезни и больного, да и сами лекарства-плацебо, по сути, не лечат непосредственное заболевание и мало с ним соотносятся. Впервые слово «плацебо» как медицинский термин появилось в XVIII в. в лекциях шотландского врача и исследователя Уильяма Каллена (1772 г.). На тот момент У. Каллен использовал слово «плацебо» для обозначения того, что он будет давать неизлечимым пациентам для утешения и удовольствия [2]. Сам врач писал: «Я не очень доверяю и верю в это назначение, но я должен дать какое-то лекарство, и именно это я и называю плацебо». На практике же У. Каллен не использовал пустышку, а действительно давал препараты, в симптоматический эффект которых он верил, но не для данного пациента. Он давал их в субоптимальной дозе, как бы первым заложив понятие «активное плацебо», которое применяется и сегодня [1, 2]. Сам медицинский термин впервые был официально представлен в 1785 г. в Новом медицинском словаре Дж. Мазеби. Идеино он несколько отличался от того, который обозначил У. Каллен [3]. Тогда плацебо использовалось в соответствии с исходным латинским словом *placet*, то есть препарат, который «угодил», нравился всем, был популярным и, соответственно, эффективным. Но уже к началу XIX в. значение слова приблизилось к современным представлениям. В медицинском словаре Хупера 1811 г. плацебо обозначается как «любое средство, действие которого больше направлено на „нравиться и угождать“, а не непосредственно на лечение пациента», что разворачивает вектор от «популярный и удобный = эффективный» в сторону абсолютно необязательного соответствия этих понятий [4]. В том же году впервые плацебо начинают рассматривать как средство дополнительного получения симптоматического эффекта. Последние 15 лет в практике закрепился другой термин – «ноцебо». Это, по сути, противоположное плацебо явление, определяющее негативный эффект ожидания [5].

Плацебо-эффект в руках грамотного врача играет исключительно положительную роль, поскольку может усиливать эффективность реальных препаратов за счет более высокого уровня ожидания и мотивации, а также оказывать действие, даже когда не существует препаратов, способных облегчить состояние пациента [6]. Здесь очень важно разделять практическую медицину и научные и клинические исследования. В последнем случае плацебо-эффект выступает, скорее, как негативный фактор, который значительно затрудняет оценку эффективности терапии, может приводить к ложноположительным результатам и требует аккуратного и нередко дорогостоящего дизайна исследований, чтобы минимизировать его влияние на итоговый результат [7]. Первые работы слепого дизайнера для реальной оценки эффективности технологии вне «внушаемости» и ожиданий пациента были проведены еще при Людовике XVI. Тогда огромную популярность приобрела методика, предложенная немецким врачом Францем Антоном Месмером (1734–1815), который верил, что большинство болезней человека связано с нарушениями работы внутренних жидкостных каналов и снижением их «магнетизма». Он предлагал пациентам выпить препарат с высоким содержанием железа. Затем, прикладывая к разным участкам тела специальные магниты, он улучшал магнитное поле внутренних органов и тем самым излечивал от разных недугов. Чтобы доказать неэффективность этой методики, французские ученые Бенджамин Франклин и Антуан Лавуазье по той же схеме начали прикладывать к пациентам похожие пластинки, но не обладавшие свойствами магнитов, и получили аналогичные результаты, впервые обозначив потенциальную роль «предвкушения эффекта» в исцелении больных [8]. Первые же работы с двойным слепым плацебо-контролируемым дизайном датируются 1799 г. и принадлежат английскому врачу Джону Хейгарту. В то время были популярны «тракторы» Элиши Перкинса, которые представляли собой металлические стержни (из железа или латуни), имплантируемые пациенту, для лечения ревматизма, воспаления и болей. Дж. Хейгарт, заменив у части пациентов уже установленные стержни на деревянную бутафорию, доказал, что клинический эффект методики Э. Перкинса был обусловлен исключительно позитивными ожиданиями пациентов, а не целительной силой самих устройств [8]. Уже в 1800 г. термин «плацебо-контроль» активно вошел в клиническую практику благодаря работам американского врача Остина Флинта, который использовал предложенный Дж. Хейгартом подход, но уже на лекарственных препаратах. Одним из наиболее важных результатов, полученных О. Флинтом, был вывод о том, что, несмотря на значительное клиническое улучшение, которое можно получить от приема плацебо, модифицировать течение самого заболевания плацебо-эффект не способен [9]. Это наблюдение позволило лучше проработать дизайн клинических



исследований и правильно выбрать контрольные точки, что активно использовалось в дальнейших работах. То, что было предложено в XVIII в., используется и в настоящее время и представляет золотой стандарт доказательной медицины.

Плацебо – препарат

Факторы, определяющие плацебо-эффект:

цвет, форма и кратность приема препарата

Наиболее значимым понятием, определяющим силу плацебо-эффекта, является «ожидание эффективности лечения». Так, если в аннотации к препарату говорится, что таблетка обладает выраженным анальгетическим эффектом, она, как правило, будет действовать даже при отсутствии в ней активного компонента. При правильном психологическом настрое и доверии врачу можно ожидать, что любое лечение будет действовать лучше, даже в тех случаях, когда препарат представляет собой пустышку. Таким образом, важным этапом получения максимальной пользы от эффекта плацебо является усиление его влияния, которое может быть достигнуто за счет воздействия на разные звенья плацебо-цепи: пациента, врача, самого препарата, общественного мнения и т.д. [10]. Например, даже цвет препарата способен влиять на ожидаемую эффективность. Впервые о значимости цвета таблетки для эффекта плацебо заговорили в 1984 г. Тогда на примере добровольцев было показано, что красный и черный цвета препарата формируют более высокий уровень ожидания эффекта. Между тем таблетки светло-зеленого цвета не вызывали доверия у опрошенных и исходно воспринимались как малоэффективные [11]. Спустя 30 лет, уже в 2015 г., была проведена целая серия работ, посвященных связи цвета препарата и ожидаемого противоболевого эффекта. В двух независимых исследованиях белый цвет воспринимался испытуемыми как более эффективный [12]. Несмотря на некоторые расхождения с первой работой, авторы предположили, что данный результат связан с наиболее часто применявшимся в то время аспирином, который всегда был белого цвета. Это позволило сделать вывод, что не только непосредственно цвет, но и предшествующий опыт, реклама и узнаваемость препарата могут быть важными составляющими формирования ожиданий. В 2015 и 2016 гг. предпринималась попытка проанализировать связь цвета таблетки с предполагаемой силой и направленностью ее эффекта. Так, синий цвет у большинства исследуемых формировал ожидаемое транквилизирующее действие, красный – стимулирующее, белый цвет чаще всего воспринимался как цвет анальгетиков и наркотических средств [13].

Данные о влиянии размера таблетки на плацебо-эффект противоречивы. L.W. Buckalew и K.E. Coffield, изучив зависимость ожидания эффективности капсулы от ее размера на добровольцах, выявили прямую корреляционную связь: чем больше размер, тем выше предполагаемая эффективность [14]. В том

же году те же авторы получили абсолютно противоположные результаты: у афроамериканцев именно малый размер капсулы был связан с более высоким уровнем ожиданий, что позволило сделать вывод о зависимости плацебо-эффекта от ментальности, воспитания и этнических моментов [15]. Кроме эффекта размера обе работы продемонстрировали зависимость от формы: капсулы были предпочтительнее по степени предполагаемой эффективности, чем таблетки. Но, скорее всего, это объяснялось новой формой выпуска (капсулы), и значительную роль сыграл фактор современности. Данное предположение подтверждается исследованием 2009 г.: в аналогичном эксперименте – таблетка против капсулы – большинство испытуемых отдали предпочтение таблетке, ожидая более выраженный общий анальгетический, седативный, спазмолитический жаропонижающий и снотворный эффекты именно от использования данной формы; только антибиотик, согласно результатам исследования, должен был лучше работать в виде капсулы. И снова была выявлена четкая интерференция по цветам: белый цвет был ожидаемо эффективнее по мнению 90% опрошенных [16].

Существует зависимость отклика на плацебо от дозы и кратности приема. Так, исследования последних лет показали прямую корреляционную связь между кратностью приемов и положительным эффектом. Изучив возможности плацебо-препарата в заживлении язвы двенадцатиперстной кишки, авторы установили, что четырехкратный прием оказывал значительный эффект у 44% пациентов основной группы, в то время как двукратный – только у 36%. Тем не менее все работы подобного плана имели неконтролируемый дизайн, что требует осторожности в интерпретации полученных результатов. При этом зависимость от кратности вполне объяснима: пациент ожидает более высокие дозы и, соответственно, большую эффективность, поэтому при необходимости усиления плацебо-эффекта кратность может быть увеличена [17].

Факторы, определяющие плацебо-эффект:

цена и бренд лекарственного средства

Важными факторами плацебо являются цена и бренд препарата. Более дорогие препараты воспринимаются как более качественные и, как следствие, наиболее «работающие». В 2005 г. 200 студентам предложили оценить эффективность стимулирующего действия различных энергетических напитков. При этом испытуемых заранее проинформировали о стоимости энергетиков, разделив их на дорогие и дешевые. Интересно, что достоверного влияния высокой цены на показатель эффективности не наблюдалось. Дешевизна же ассоциировалась с более низким эффектом у большинства участников исследования. В этом случае именно эффект ноцебо, а не плацебо был назван ключевым фактором, определяющим уровень ожиданий, причем связь формировалась на бессознательном уровне и при привлечении



внимания к связи «цена – эффективность» полностью исчезала [18]. Дорогое обезболивающее работает лучше дешевого – такие результаты были получены в исследовании Н. Plassmann и В. Weber. Однако из-за отсутствия контрольной группы нельзя точно сказать, что именно влияет на результат: высокие ожидания, вызванные дорогим препаратом (эффект плацебо), или низкие ожидания, связанные с дешевым (эффект ноцебо) [19].

Эксперименты с использованием возможностей современной нейровизуализации показали, что модуляция ожидаемого эффекта от стоимости происходит за счет взаимодействия трех основных областей мозга: дорсомедиальных отделов префронтальной коры, обеспечивающей когнитивный контроль, задней островковой доли, осуществляющей оценку соматосенсорных показателей, и полосатого тела (стриатума) – одной из ключевых структур «системы удовольствия» [19]. Зависимость эффекта от цены наблюдали S. Geuter и соавт. (2013): высокий клинический отклик на плацебо отмечался у тех пациентов, которым предварительно врач рассказал, что принимаемое ими средство очень дорогое по сравнению с условно дешевым средством, принимаемым пациентами другой группы. Своеобразная индукция клинического ответа высокой стоимостью препарата по сравнению с недорогим лекарством коррелировала с большей активацией передней части поясной коры – ключевого центра эмоций и важного компонента антиноцицептивного ответа [20]. Прием дорогого физраствора под маской нового эффективного противопаркинсонического средства по сравнению с дешевым физраствором с заявленным аналогичным клиническим действием у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) ассоциировался с достоверно более значимым улучшением двигательных функций, а также с большей функциональной активацией по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19].

Немаловажным фактором является бренд препарата. В одном из двойных плацебо-контролируемых исследований аспирина пациенты были рандомизированы на две группы – активного препарата и плацебо. Внутри этих групп одним пациентам препарат назначали в виде блистеров популярного на тот момент бренда аспирина, другим – безымянные блистеры с обезболивающим средством. Таким образом, было сформировано четыре подгруппы: плацебо с брендом и обычными таблетками, активный препарат с брендом и простыми таблетками. Анализ показал достоверно более значимый эффект активной субстанции в сравнении с плацебо, а также достоверное влияние «брендированности» на положительное действие таблетки [21]. Интересно, что последний эффект мало зависел от содержания в препарате активной субстанции. Кроме того, маркировка бренда влияла независимо от того, принимал ли пациент аспирин раньше: эффект плацебо оказался настолько сильным, что не зависел даже от предшествующего позитивного опыта.

Результаты исследования оригинальных и дженериковых препаратов также демонстрируют влияние плацебо-эффекта. В исследовании с двойным слепым дизайном пациенты с головной болью были разделены на группы плацебо и активного препарата, а также на тех, кто получал оригинальный брендированный Нурофен и дженериковый ибупрофен. Показана достоверно более высокая эффективность активной субстанции в сравнении с плацебо только в тех случаях, когда для маркировки использовался ибупрофен, а не оригинальное брендовое название. Маркировка оригинальным названием Нурофен обеспечивала обезболивающий эффект, сопоставимый с таковым ибупрофена, даже тогда, когда под видом оригинального препарата выдавали плацебо. Кроме того, плацебо, обозначенное как дженерик, давало значительно больше побочных эффектов, чем оригинальный препарат. Таким образом, бренд влиял и на эффективность, и на переносимость. Однако сложно понять, что сыграло роль – плацебо известной марки или ноцебо дженерика [22].

Аналогичные результаты были получены при изучении эффекта оригинального бренда Аспирин и таблеток с общей неспецифической маркировкой. Пациенты обеих групп принимали неактивную субстанцию. Однако при убеждении, что они получают брендированный препарат, степень клинического эффекта значительно возрастала, что непосредственно коррелировало с увеличением активности медиальных и латеральных отделов префронтальной коры по данным МРТ. При этом нейровизуализационные параметры менялись еще на предварительном этапе, то есть изменение было обусловлено исходным когнитивным ожиданием противоболевого эффекта [23].

Схожие показатели активации отмечались у пациентов с болью в спине. Эти же зоны опосредовали разные вкусовые ощущения от дорогих и дешевых вин, что подчеркивает важность предшествующего когнитивного настроения на эффект той или иной интервенции [19].

Таким образом, цена, маркировка и реклама препарата доказанно влияют на предполагаемые и фактические результаты лечения, что может позволить индуцировать необходимый эффект и дифференцировать пациентов по степени ожидаемой пользы от лечения. Ключевыми регуляторами эффективности являются поведенческий настрой на ожидаемую пользу и активация зон когнитивного контроля с вторичным эффектом в отношении антиноцицептивной системы головного мозга.

Факторы, определяющие плацебо-эффект:

побочные эффекты препаратов как индуктор плацебо-эффекта
Еще в 1954 г. было высказано предположение, что вкусовые ощущения от принимаемого препарата способны существенно влиять на оценку его предполагаемой эффективности. Основываясь на допущении, что негорькое лекарство не работает, авторы ряда работ подтвердили связь вкусовых



ощущений препарата с его клиническим эффектом. Степень горечи в большинстве работ оказалась эквивалентна силе действия (сильнодействующий препарат более горький), что и определяло предпочтительную эффективность препаратов с более выраженными сенсорными ощущениями от их приема [24].

Потенциальное влияние побочных эффектов на ожидаемую эффективность является очень важным моментом в плацебо-контролируемых исследованиях. При слепом дизайне исследования пациент при введении активного препарата ожидаемо испытывает нежелательные явления чаще, чем при введении плацебо. Это может усилить плацебо-эффект на изучаемую субстанцию и привести к некорректным результатам, в частности к завышенной разнице между исследуемой группой и группой плацебо. Идея активного плацебо, заложенная У. Калленом еще в XVIII в., приобретает все большую актуальность в современной исследовательской практике, поскольку может быть одним из путей преодоления плацебо-эффекта, возникающего в ответ на побочные реакции.

В рандомизированных исследованиях трициклических антидепрессантов использование в качестве активного плацебо атропина (для достижения седативного и холинолитического действия) способствовало значительному уменьшению разницы клинического эффекта активной субстанции в сравнении с контролем за счет более значимой реакции на активное плацебо в отличие от пустышки, прием которой не ассоциировался с неприятными ощущениями [25].

Значимость ощущения действия на фоне развития побочных эффектов была показана и в работах, посвященных противоболевому действию препаратов. Содержавшийся в пустышке кофеин, оказав стимулирующее действие, мог убедить заслепленного пациента, что он принимает активный препарат, а не плацебо. Использование пустышки с кофеином достоверно способствовало развитию большего обезболивающего эффекта, чем применение пустышки без кофеина. При этом плацебо-эффект ощущения действия препарата вследствие добавления кофеина значительно превосходил таковой при простом устном формировании позитивных ожиданий [26]. Аналогичные данные о преимуществе активного плацебо перед нейтральным вариантом были получены при изучении эффективности обезболивающего назального спрея. Добавление активного компонента, который вызывал жжение и покалывание в носу, имитируя побочный эффект активного препарата, способствовало значительному усилению плацебо-эффекта [27].

Эффективность диклофенака увеличивалась втрое при его использовании совместно с атропином (в качестве активного плацебо) в случае предварительной информированности пациентов исследуемой группы о том, что они будут получать либо активный препарат, который может вызывать сухость

во рту, либо плацебо. Атропин в этом случае выступал как дополнительный индуктор эффективности, который позволил значительно усилить эффект активной субстанции за счет того, что плацебо-эффект был направлен в нужную сторону [28].

Факторы, определяющие плацебо-эффект: способ введения препарата

Еще одним фактором, определяющим степень плацебо-эффекта, является способ введения. Так, несколько систематизированных обзоров у пациентов с мигренью показали достоверную разницу между внутривенным и внутрикожным введением по сравнению с пероральным и интраназальным приемом плацебо: инвазивные пути введения ассоциировались с достоверно более значимым эффектом [19]. Метаанализ 149 рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности анальгетиков у пациентов с артралгиями выявил более значимый плацебо-эффект у пациентов с внутрисуставным и локальным введением анальгетика по сравнению с приемом внутрь [29]. Вариабельность эффекта при разных способах введения определяет необходимость дифференцированного учета ожидаемого клинического ответа при использовании плацебо в зависимости от способа его введения. Однако в настоящий момент это не применяется.

Зафиксировано значимое влияние способа терапии на эффект плацебо. Так, псевдоакупунктура дает более существенный положительный плацебо-эффект по сравнению с приемом таблеток. В целом по степени оказываемого эффекта пероральный прием почти всегда уступает альтернативным способам лечения: ингаляторам, местным формам, фармакопунктуре и т.д. Это может способствовать распространению инновационных методов лечения, при которых плацебо-эффекту будут сопутствовать новизна, оригинальность способа введения и ощутимость действия. В итоге исходно неэффективный способ лечения может войти в клиническую практику [19]. Вообще новые лекарственные формы и субстанции хотя бы за счет своей новизны и современности ожидаемо будут усиливать плацебо-эффект, что может отразиться на результатах эффективности в РКИ. Еще Конфуций говорил: «Если новые методы лечения хороши, это не значит, что старые плохи; если бы наши почтенные предки не оправились от своих недугов, то мы бы с вами не появились на свет». Оценка чистоты эффекта и поиск оптимальных стратегий оценки силы сопутствующего плацебо-эффекта – крайне важные и актуальные задачи современной медицины. В последние годы на примере изучения новых препаратов для лечения шизофрении, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, депрессии, невропатической боли, БП отмечалось значительное нарастание реакции на плацебо. В результате эффективность многих активных препаратов не подтверждается в исследованиях с двойным слепым дизайном. Причины такой вариативности (низкое качество



протоколов и дизайнов исследований, изменение физиологических механизмов ожидаемой реакции в современном обществе) до конца не ясны. Однако данные тенденции ставят под угрозу эффективную работу фармацевтической индустрии и ограничивают появление реально действующих препаратов в арсенале врача.

Плацебо – пациент

Плацебо-эффект зависит не только от формы, способа введения и органолептических свойств препарата, но и от особенностей пациента. Разная чувствительность к плацебо может быть обусловлена особенностями личности, реактивностью и восприимчивостью к стрессу, поведенческими реакциями. Генетические аспекты, исходная активность «системы вознаграждения» и опиоидных систем активно обсуждаются в аспекте плацебо-восприимчивости [30].

Методы нейровизуализации на рубеже XX и XXI вв. сместили наши представления о плацебо-эффекте от некоего воображаемого феномена в сторону понимания физиологической и анатомической основы его развития. Латеральные и медиальные отделы префронтальной коры, островковая доля, миндалина, гипоталамус и околосредоводное серое вещество – основные зоны, обеспечивающие плацебо-ответ у здорового человека. Кроме того, существует как минимум три сигнальных пути, обеспечивающих болевую, иммунную и вегетативную реакцию в структуре ответа на плацебо. Поскольку сигнальные пути и их нисходящее влияние активно завязаны на нейротрансмиттерные системы (в частности, дофамин), гуморальный ответ (норэпинефрин), а также показатели нативного иммунного ответа (циткины и уровень интерлейкина (ИЛ) 2), возникло предположение, что генетические особенности, определяющие активность медиаторов, гипоталамо-гипофизарной системы и иммунологических механизмов, опосредуют индивидуальные различия плацебо-эффекта [30]. Интерес к генетике плацебо обусловлен и тем, что в случае выявления каких-либо маркеров, позволяющих прогнозировать клинический ответ на плацебо, это может использоваться в РКИ для более дифференцированной оценки потенциального эффекта ожидания и реального действия активной субстанции. К. Hall и соавт. в 2015 г. даже предложили термин «плацебом» для обозначения сети факторов, связанных с геномом и способных модулировать эффект плацебо у индивидуумов [31].

Генетические аспекты ожидаемого эффекта изучаются достаточно давно, но чаще всего исследования включают один или несколько генов-кандидатов, выбор которых определяется либо изучаемой нозологической формой, либо экспериментальным дизайном исследования. Несмотря на отсутствие данных о связи плацебо-эффекта с геномом человека в целом, даже избирательное включение ограниченного набора генетических

факторов позволило выявить как минимум 42 гена, которые могут быть связаны с чувствительностью и вариабельностью клинического ответа на пустышку. В исследовании 2017 г. благодаря использованию модели взаимодействия различных генетических и физиологических факторов авторы выделили 54 белка, генетически детерминированная активность которых может влиять на степень плацебо-эффекта, что и составило структуру так называемого плацебома [32]. Эти 54 белка были тесно связаны с нейротрансмиттерами, гормонами и цитокинами, что позволяло объяснить различные пути ответа на плацебо: болевой (например, за счет опиоидной системы, OPRM1 и OPRM2), вегетативный (катехоламины, ADRA1B и COMT, MAO, NOS3), а также иммунный (циткины, ИЛ-6, фактор некроза опухоли и т.д.). Включив полученные 54 белка в зону интереса, авторы составили «карту» плацебома, которая помогла посмотреть, насколько зоны, стратегически важные в патогенезе различных заболеваний, далеко или близко расположены к сформированному плацебому и позволяет ли это предположить ожидаемый клинический ответ на плацебо-эффект [30]. В качестве первичной мишени были выбраны депрессия, тревога и мигрень – заболевания, при которых степень плацебо-эффекта всегда очень высока. Действительно, при этих заболеваниях патогенетически отмечалась тесная сопряженность с «картой» плацебома, что позволило сделать предварительный вывод о целесообразности продолжения исследований в данном направлении. При этом в ряде случаев, уремия, пневмоторакс – заболевания, при которых достоверно показана крайняя невосприимчивость к плацебо, – практически не пересекаются с функциональными путями плацебома, с чем, видимо, и связан его низкий эффект. Проанализировав 859 заболеваний по отношению к «карте» плацебома, авторы выделили 252 наиболее близких по функциональным сетям, при которых можно предположить значимый плацебо-эффект. Наиболее тесно переплетались эпилепсия, БП и злоупотребление психоактивными веществами. Возможность использования плацебома как предиктора эффективности лекарственных средств была показана в двух протоколах оценки эффективности лечения наркотической зависимости при наличии полиморфизма плацебо-гена COMT (катехол-О-метилтрансфераза) [33]. Установлено, что определение генетических аспектов чувствительности к плацебо позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать ответ на лечение.

Изучению эффекта плацебо при БП посвящено очень много работ. Действительно, у больных БП с помощью пустышки иногда можно добиться эффекта, сопоставимого с таковым активного дофаминергического препарата, правда при соблюдении ряда условий [34]. Пациенты с БП зависимы от уровня ожиданий, причем как негативных, так и позитивных, что определяет значимость не только



плацебо-, но и ноцебо-эффекта [35]. В исследовании апоморфина премедикация в течение нескольких дней активным препаратом приводила к тому, что введенное на четвертый день вместо апоморфина плацебо оказывало абсолютно сопоставимый эффект. Это было связано с предвкусением его действия. Активация ожидания еще до введения препарата осуществляется во многом за счет системы вознаграждения: пациент рассчитывает на улучшение и положительную динамику, что и определяет выраженность эффекта неактивного препарата [36]. Действительно, пациенты, которым на доклиническом этапе говорили о достаточно высокой вероятности (50 на 50) получить активный препарат, демонстрировали более значимый ответ на плацебо.

Вероятно, дофаминергические основы системы вознаграждения, которая во многом определяет степень и силу плацебо-эффекта, объясняют как связь непосредственно с самим заболеванием, так и участие в реализации клинического эффекта дофаминергической терапии. Косвенно это подтверждается исследованиями, в которых максимальный плацебо-эффект отмечался у пациентов на развернутых стадиях БП, на фоне гиперсенситизации дофаминергических рецепторов. Гиперчувствительность стриатума к дофамину у пациентов с лекарственными дискинезиями тесно коррелирует со степенью плацебо-эффекта и значительно мешает разработке новых лекарственных форм для коррекции этих проявлений [37]. Ключевая роль дофаминергических систем в реализации плацебо-эффекта БП подтверждается и тем, что не все клинические симптомы заболевания одинаково реагируют на введение неактивной субстанции. Если при симптомах БП и развитии осложнений терапии отмечается значимая роль плацебо-эффекта, то при коррекции таких проявлений, как тремор и нарушения ходьбы, плацебо-препарат не обладает какой-либо доказанной эффективностью. Согласно современным представлениям, патогенетические механизмы дрожания и аксиальных нарушений выходят за рамки дофаминергического дефицита и больше связаны с дисбалансом серотонинергических, норадренергических, холинергических нейромедиаторных систем. При доминировании этих симптомов эффект леводопы и других противопаркинсонических препаратов оказывается достаточно низким, что, по всей видимости, сводит на нет возможность получения дополнительной симптоматической помощи от эффекта плацебо [36].

Интересные результаты наблюдались у пациентов с БП, которые подверглись оперативному лечению: степень плацебо-эффекта достигала 35–40%, особенно на фоне глубокой стимуляции [38]. С чем связан такой значимый эффект, сказать сложно. Скорее всего, это многофакторное действие: высокая степень ожидания, современные технологии, новые методики. Не исключена и роль устойчивости дофаминергической стимуляции. Кроме того, оперативное лечение показано пациентам с исходно

более поздними стадиями болезни, когда плацебо-эффект более выражен. Несмотря на то что данных об оперативном лечении в аспекте плацебо не очень много (в связи с трудностями согласования и проведения заслепленных хирургических протоколов), эти результаты представляют несомненный интерес и требуют дальнейшего изучения.

Плацебо – врач и плацебо – общество

Как уже отмечалось, огромную роль в формировании плацебо-эффекта играет уровень ожиданий, что неразрывно связано со взаимодействием между пациентом, врачом и обществом в целом. Заинтересованность врача, правильное выстраивание позитивных ожиданий от назначаемого лечения могут быть чуть ли не главным компонентом, позволяющим получить максимальный эффект от применения плацебо. От особенностей взаимоотношения «врач – пациент» зависит и степень развития эффекта ноцебо, что может в значительной степени определять неэффективность терапии. В тех случаях, когда врач не вызывает доверия, любой назначаемый им препарат будет исходно восприниматься как сомнительный, что определит неадекватную реакцию на лечение.

Значение имеет и взаимодействие «плацебо – общество»: популярность препарата и его продвижение известными людьми создают ауру эффективности и значительно повышают вероятность возникновения эффекта плацебо, даже если на самом деле это пустышка. Как правило, наибольшую популярность приобретают препараты с минимальным риском развития побочных эффектов, поскольку опыт возникновения любых нежелательных явлений автоматически снижает общественный интерес. Обычно минимальное количество негативных реакций возникает на фоне приема тех препаратов, которые ни на что не действуют. В итоге получается та самая «иллюзия» фарминдустрии нашего века: доступ к информации, форумы, отзывы и другие ресурсы нередко создают неоправданный ажиотаж вокруг неработающих препаратов, поддерживая обманчивое впечатление об их эффективности только за счет эффекта плацебо. В связи с этим крайне важно, чтобы выбор препарата основывался на принципах доказательной медицины, а не на образе того, что «угрожает всем», так как исторически этим «чем-то» может быть только плацебо.

Клиническая иллюстрация

В качестве примера рассмотрим мемантин – базисный препарат для лечения деменции. Прежде всего, мемантин имеет правильную доказательную базу, включающую исследования с плацебо-контролируемым дизайном, систематизированные обзоры и метаанализы с длительным проспективным наблюдением, подтверждающие реальную эффективность самой активной молекулы [39]. Но можем ли мы надеяться на усиление терапевтического действия за счет эффекта плацебо?



Да, конечно, и это можно использовать в рутинной клинической практике для получения дополнительного положительного эффекта, причем безопасно и без особых усилий.

Акатинол (торговое наименование оригинального препарата мемантина, «Мерц Фарма», Германия) – оригинальный препарат, что крайне важно не только с позиции качества активной молекулы, но и с позиции доверия и ожидания пациентов и их родственников. Аура дженериков часто вызывает недоверие и может не просто не способствовать возникновению эффекта плацебо, а вызвать эффект ноцебо, тем самым снижая ожидаемую пользу от применения самого мемантина. Важно, чтобы инструкция к препарату была понятной. В ней должны содержаться показания к применению с перечислением состояний, при которых можно ожидать терапевтический эффект. Например, в инструкции ингибиторов холинэстеразы, несмотря на достаточно широкие показания к применению согласно клиническим рекомендациям [40], указана только болезнь Альцгеймера. Соответственно, если препарат назначается по другому показанию, а родственник или сам пациент не увидит его в инструкции, это может вызвать недоверие к врачу, снизить эффект плацебо

вплоть до провокации эффекта ноцебо. Даже в инструкциях препаратов мемантина имеются значительные расхождения. Так, показание «сосудистая деменция любой степени тяжести» содержится только в инструкции к оригинальному Акатинолу 10 мг, что важно для формирования правильного уровня ожидания и доверия к специалисту.

Интересно, что даже цвет и форма лекарственного препарата для лечения деменции могут иметь значение. С учетом снижения когнитивных способностей и невозможности адекватной оценки таблетки традиционного белого цвета будут положительно восприняты пациентами. Любые дополнительные цвета, другие формы пациенты с деменцией могут не распознать как лекарственный препарат, что вызовет подозрительность и спровоцирует возбуждение (по типу эффекта ноцебо).

Таким образом, когда все компоненты ожидаемой пользы от назначения лекарственного средства работают (эффективность молекулы, правильный уровень ожидания, доверие к специалисту, препарату и компании), есть вероятность получить максимальный эффект, снизить риск любых нежелательных явлений и продлить годы полноценной жизни не только пациенту, но и членам его семьи. *

Литература

1. Finniss D.G. Placebo effects: historical and modern evaluation. *Int. Rev. Neurobiol.* 2018; 139: 1–27.
2. Kerr C.E., Milne I., Kaptchuk T.J. William Cullen and a missing mind – body link in the early history of placebos. *J. Royal Soc. Med.* 2008; 101 (2): 89–92.
3. Aronson J. Please, please me. *BMJ.* 1999; 318 (7185): 716.
4. Brody H. The lie that heals: the ethics of giving placebos. *Ann. Int. Med.* 1982; 97 (1): 112–118.
5. Colloca L. The nocebo effect. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2024; 64: 171–190.
6. Colloca L., Barsky A.J. Placebo and nocebo effects. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (6): 554–561.
7. Enck P., Klosterhalfen S. Placebos and the placebo effect in drug trials. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019; 260: 399–431.
8. Kaptchuk T.J., Kerr C.E., Zanger A. Placebo controls, exorcisms, and the devil. *Lancet.* 2009; 374 (9697): 1234–1235.
9. Kaptchuk T.J. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet.* 1998; 351 (9117): 1722–1725.
10. De Craen A.J., Kaptchuk T.J., Tijssen J.G., Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J. Royal Soc. Med.* 1999; 92 (10): 511–515.
11. Sallis R., Buckalew L.W. Relation of capsule color and perceived potency. *Percept. Mot. Skills.* 1984; 58: 897–898.
12. Wan X., Woods A.T., Salgado-Montejo A., et al. Assessing the expectations associated with pharmaceutical pill colour and shape. *Food Quality and Preference.* 2015; 45: 171–182.
13. Tao D., Wang T., Wang T. Effects of color on expectations of drug effects: a cross-gender cross-cultural study. *Color Research and Application.* 2017; 42: 124–130.
14. Buckalew L.W., Coffield K.E. Drug expectations associated with perceptual characteristics: ethnic factors. *Percept. Mot. Skills.* 1982; 55 (3 Pt. 1): 915–918.
15. Buckalew L.W., Coffield K.E. An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1982; 2 (4): 245–248.
16. Köteles F., Fodor D., Cziboly A., Bardos G. Expectations of drug effects based on colours and sizes – the importance of learning. *Clin. Exp. Med. J.* 2009; 3: 99–107.
17. De Craen A.J., Moerman D.E., Heisterkamp S.H., et al. Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48 (6): 853–860.
18. Shiv B., Carmon Z., Ariely D. Placebo effects of marketing actions: consumers may get what they pay for. *Journal of Marketing Research.* 2005; 42: 383–393.
19. Plassmann H., Weber B. Individual differences in marketing placebo effects: evidence from brain imaging and behavioral experiments. *Journal of Marketing Research.* 2015; 52: 493–510.
20. Geuter S., Koban L., Wager T.D. The cognitive neuroscience of placebo effects: concepts, predictions, and physiology. *Ann. Rev. Neurosci.* 2017; 40: 167–188.



21. Branthwaite A., Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1981; 282 (6276): 1576–1578.
22. Faasse K., Martin L.R., Grey A., et al. Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects. *Health Psychol.* 2016; 35 (2): 187–190.
23. Fehse K., Maikowski L., Simmank F., et al. Placebo responses to original vs generic ASA brands during exposure to noxious heat: a pilot fMRI study of neurofunctional correlates. *Pain Med.* 2015; 16 (10): 1967–1974.
24. Mennella J.A., Spector A.C., Reed D.R., Coldwell S.E. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin. Ther.* 2013; 35 (8): 1225–1246.
25. Jensen J.S., Bielefeldt A.Ø., Hróbjartsson A. Active placebo control groups of pharmacological interventions were rarely used but merited serious consideration: a methodological overview. *J. Clin. Epidemiol.* 2017; 87: 35–46.
26. Bjørkedal E., Flaten M.A. Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2011; 215 (3): 537–548.
27. Rief W., Glombiewski J.A. The hidden effects of blinded, placebo-controlled randomized trials: an experimental investigation. *Pain.* 2012; 153 (12): 2473–2477.
28. Berna C., Kirsch I., Zion S.R., et al. Side effects can enhance treatment response through expectancy effects: an experimental analgesic randomized controlled trial. *Pain.* 2017; 158 (6): 1014–1020.
29. Bannuru R.R., McAlindon T.E., Sullivan M.C., et al. Effectiveness and implications of alternative placebo treatments: a systematic review and network meta-analysis of osteoarthritis trials. *Annu. Int. Med.* 2015; 163 (5): 365–372.
30. Hall K.T., Loscalzo J., Kapchuk T. Pharmacogenomics and the placebo response. *ACS Chem. Neurosci.* 2018; 9 (4): 633–635.
31. Hall K.T., Loscalzo J., Kapchuk T.J. Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol. Med.* 2015; 21 (5): 285–294.
32. Wang R.S., Hall K.T., Giulianini F., et al. Network analysis of the genomic basis of the placebo effect. *JCI Insight.* 2017; 2 (11): e93911.
33. Hall K.T., Kossowsky J., Oberlander T.F., et al. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase modifies effects of clonidine treatment in chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics J.* 2016; 16 (5): 454–460.
34. Lou J.S. Placebo responses in Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 2020; 153: 187–211.
35. Lidstone S.C. Great expectations: the placebo effect in Parkinson's disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014; 225: 139–147.
36. Frisaldi E., Carlino E., Zibetti M., et al. The placebo effect on bradykinesia in Parkinson's disease with and without prior drug conditioning. *Mov. Disord.* 2017; 32 (10): 1474–1478.
37. Shin C.W., Hahn S., Park B.J., et al. Predictors of the placebo response in clinical trials on Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016; 29: 83–89.
38. Frisaldi E., Zamfira D.A., Benedetti F. The subthalamic nucleus and the placebo effect in Parkinson's disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2021; 180: 433–444.
39. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025; 125 (3–3): 7–149.
40. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024.

The Secret Power of Waiting: the History of the Placebo Effect and Its Impact on Innovation in Medicine

E.E. Vasenina, PhD, Prof., O.S. Levin, PhD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Elena E. Vasenina, hel_vas@mail.ru

In the modern world, the term 'placebo' is usually used to refer to dummy drugs – drugs that do not have proven effectiveness. However, historically, under placebo (from Latin placebo – 'I will be pleased, I will be liked') understood the means that helped, liked and 'were pleasing' to the vast majority of patients. The universal positive response to these remedies was provided by the expectation of benefits, as well as faith in their power and effectiveness. In the last few decades, the opposite term to placebo has become established in medicine – 'nocebo'. It means initial confidence in the ineffectiveness of treatment and the expectation of negative consequences of taking medications, which significantly affects the patient's perception of the results of therapy and contributes to a decrease in the therapeutic response. The article discusses the psychological and physiological mechanisms of the positive effect of the 'power of expectation', the possibility of using a placebo, as well as differences in the effects of placebo and nocebo in both practical and scientific medicine.

Keywords: placebo, nocebo, placebo-effect, brand, generic, release form