

# Необходимость более детального изучения эффекта ноцебо

За последние года много обсуждений посвящается эффекту плацебо и крайне мало внимания уделяется эффекту ноцебо, как в клинических испытаниях, так и в медицинской практике<sup>1-3</sup>. К сожалению, психиатрия – это специальность, в которой мы меньше всего знаем о ноцебо, несмотря на то, что она, вероятно, играет значительную роль в психических расстройствах. Действительно, психические расстройства трудно исследовать в этом отношении как с клинической, так и с нейробиологической точек зрения в сравнении, например, с двигательными расстройствами или болью.

Эффект ноцебо – злой близнец эффекта плацебо, по вине которого отрицательные переживания пациента могут привести к клиническому ухудшению<sup>1,2</sup>. Поэтому он может предоставить важную информацию о психологических факторах, участвующих в формировании и течении заболевания.

Хотя существует ряд клинических испытаний в психиатрии, в которых были оценены и описаны эффекты ноцебо, из этих исследований можно получить мало информации, поскольку психологические и нейробиологические основы трудно экстраполировать. Например, в метаанализе клинических испытаний антидепрессантов был обнаружен значительный эффект ноцебо, но его возможные причины не удалось установить<sup>4</sup>. Действительно, в клинических испытаниях без лекарственных средств контроля, психологические факторы не могут быть отличены от текущего расстройства пациента и от их регрессии до средних значений.

В психиатрии, на сегодняшний день, нам стоило бы подходить к эффекту ноцебо так же, как и к другим медицинским состояниям, в которых нам известны основополагающие механизмы. Это непростая задача, которую нужно будет решить в будущих исследованиях, но цель стоит того, учитывая, что нейробиологический подход к феномену ноцебо приносит выгоду в других условиях<sup>1,2</sup>.

Например, боль – состояние, в котором эффект ноцебо был изучен наиболее подробно. Многие механизмы, работающие в гипералгезии ноцебо, включают личные факторы пациента, физиологическое его состояние и нейробиологические особенности. Недавние исследования обнаружили множество биологических основ, таких как холецистокинетическая и циклооксигеназная гиперактивность<sup>2</sup>. Кроме того, методы визуализации мозга, включая функциональную магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию, задокументировали участие нескольких областей головного и даже спинного мозга в гипералгетической реакции ноцебо<sup>5</sup>.

Этот механистический подход к феномену ноцебо важен по крайней мере по двум причинам. Во-первых, он демонстрирует, что эффекты ноцебо связаны с изменениями в мозге пациента. Во-вторых, это предполагает, что понимание этих эффектов может улучшить медицинскую практику и клинические испытания: на самом деле то, что мы хотим сделать в обычной медицинской практике, – это максимизировать эффекты плацебо при минимизации эффектов ноцебо, тогда как в клинических испытаниях мы стремимся минимизировать как эффекты плацебо, так и эффекты ноцебо.

Феномен ноцебо также важен в решении некоторых проблем в биопсихосоциальной модели. Например, в недавнем исследовании мы изучали роль негативных ожиданий, крайне важных в феномене ноцебо, при гипоксической головной боли, для того, чтобы понять их вклад в формиро-

вание головной боли<sup>6</sup>. Мы обнаружили, что биологические, психологические, социальные факторы влияют не только на возникновение головной боли, но даже на биохимические изменения, связанные с гипоксией, такие как повышение активности циклооксигеназы. Это прямой пример того, как негативные психологические факторы могут взаимодействовать с биологическими в механизме возникновения болезни.

В условиях клинических испытаний эффекты ноцебо представляют собой важный источник путаницы и неправильных интерпретаций. Например, частота побочных явлений, отмеченных в плацебо-контролируемых клинических испытаниях трех различных классов противомигренозных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, триптаны и противосудорожные препараты), была очень высокой, и, что наиболее интересно, побочные явления в плацебо-контроле соответствовали тем из противомигренозных препаратов, с которыми плацебо сравнивалось<sup>7</sup>. Наиболее вероятное объяснение этих побочных явлений, что перечень возможных неблагоприятных событий, приведенных в формах добровольного согласия, порождает негативные ожидания.

При депрессии отмечается аналогичный эффект. В сравнении показателей побочных эффектов, зарегистрированных в плацебо-контроле клинических исследований трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), способ, которым эти побочные эффекты были зарегистрированы, существенно влиял на показатели этих эффектов<sup>8</sup>. Всего были проанализированы данные по 143 плацебо-контролируемым рандомизированным исследованиям и по 12 742 пациентам. Более систематическая оценка привела к более значимым показателям, чем менее систематизированная оценка. Гораздо более значимые побочные эффекты были обнаружены у трициклических антидепрессантов, в сравнении СИОЗС плацебо-группой, среди которых были сухость в полости рта, сонливость, запоры, сексуальные проблемы. В целом на профили неблагоприятного эффекта сильно влияли ожидания исследователей и пациентов, при этом картина неблагоприятного эффекта группы плацебо сильно напоминала неблагоприятные эффекты группы лекарственных препаратов.

Лучшее понимание эффектов ноцебо в психиатрии может иметь решающее значение как в клинических испытаниях, так и в обычной медицинской практике. Контролируя негативные ожидания пациентов, мы могли бы в какой-то степени уменьшить уровень низкого комплаенса и отказов от лечения.

Например, необходимо пересмотреть то, как мы составляем информированное добровольное согласие. Нужно больше внимания уделить предложениям, которые могут привести к негативным ожиданиям. Также взаимодействие доктора и пациента должно быть нацелено на избегание негативных коммуникаций. Например, в исследовании противогриппозной вакцинации люди, которые были проинформированы о проценте лиц, у которых побочные эффекты не развиваются (позитивная коммуникация), показали более низкий уровень побочных эффектов в сравнении с людьми, которые были информированы о проценте лиц, у которых развиваются побочные эффекты (негативная коммуникация)<sup>9</sup>.

В заключение мы считаем, что будущие психиатрические исследования должны попытаться лучше понять феномен

ноцебо с разных точек зрения. Нейробиологический подход мог бы дать нам информацию о биологической основе эффекта ноцебо при психических расстройствах, в то время как методологическая перспектива могла бы помочь нам разработать более эффективные клинические испытания. В целом, как медицинская практика, так и отношения между врачом и пациентом извлекают из этих исследований пользу.

**Fabrizio Benedetti<sup>1,2</sup>, Elisa Frisaldi<sup>1</sup>,  
Alessandro Piedimonte<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Neuroscience, University of Turin Medical School, Turin, Italy;

<sup>2</sup>Plateau Rosà Laboratories, Plateau Rosà, Italy/Switzerland

Перевод: Симонов Р.В. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Benedetti F, Frisaldi E, Piedimonte A. The need to investigate nocebo effects in more detail. *World Psychiatry* 2019;18(2):227-228.

#### Библиография

1. Benedetti F, Carlino E, Piedimonte A. *Lancet Neurol* 2016;15:736-47.
2. Benedetti F. *Neuron* 2014;84:623-37.
3. Wager TD, Atlas LY. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:403-18.
4. Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. *Psychiatry Res* 2014; 215:82-6.
5. Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C et al. *Science* 2017;358:105-8.
6. Barbiani D, Camerone E, Benedetti F. *Can J Pain* 2018;2:160-8.
7. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L et al. *Pain* 2009;146:261-9.
8. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A et al. *Drug Safety* 2009; 32:1041-56.
9. O'Connor AM, Pennie RA, Dales RE. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1271-6.

DOI: 10.1002/wps.20627

## Основные уроки, извлеченные из деятельности международного сообщества INDIGO по вопросам стигматизации и дискриминации в области психического здоровья

Стигматизация людей с психическими заболеваниями может способствовать неблагоприятным последствиям, включая ограниченный доступ к получению медицинской помощи по поводу как психического, так и соматического здоровья; сокращение продолжительности жизни; исключение из системы высшего образования и ограничение трудовой деятельности; повышение риска контактов с системой уголовного правосудия; преследование; нищета и бездомность<sup>1</sup>.

Программа ВПА «Откройте двери» (Open The Doors) была инициирована одним из нас (NS) в 1999 году и включала как практические, так и исследовательские компоненты в 23 странах мира. Эта работа привела к созданию секции по стигматизации ВПА (WPA Stigma Section) и к организации серии проводимых раз в 2 года международных конференций по вопросам стигматизации под названием «Вместе против стигматизации» (Together Against Stigma).

Впоследствии мы создали исследовательское сообщество INDIGO (Международное исследование исходов дискриминации и стигматизации, International Study of Discrimination and Stigma Outcomes) для проведения исследований, связанных со стигматизацией и дискриминацией (<http://www.indigo-group.org/>). Здесь мы подводим итоги работы сообщества INDIGO за последнее десятилетие и излагаем полученную информацию.

На первом этапе коллеги из 27 стран мира согласились присоединиться к сообществу и мы осознали, что не существует подходящих шкал для измерения дискриминации, связанной с психическими заболеваниями. Поэтому мы создали шкалу дискриминации и стигмы (Discrimination and Stigma Scale, DISC), которая, как было установлено, обладает сильными психометрическими свойствами<sup>2</sup>. С 2012 года шкала DISC-12 была использована 216 исследователями в 55 странах мира.

В нашем первом глобальном проекте, посвященном стигматизации, шкала DISC-12 была использована для опроса 729 человек с клиническим диагнозом шизофрении в 27 странах. Результаты показали, что более 90% из них подверглись дискриминации из-за своего психического состоя-

ния<sup>3</sup>. Большинство людей (72%) сообщили о необходимости скрывать свой диагноз. Результаты подтвердили универсальность дискриминации, отрицательно сказывающейся на людях с шизофренией.

Затем мы оценили 1082 человек с большим депрессивным расстройством в 35 странах и обнаружили, что 79% сообщили о дискриминации по крайней мере в одной области жизни. При дальнейшем изучении данных мы неожиданно обнаружили более высокие уровни дискриминации в странах с высоким уровнем дохода по сравнению со странами со средним и низким уровнем дохода (middle and low-income countries, LMIC)<sup>4</sup>.

Мы концептуализировали стигматизацию в отношении ее трех компонентов: знания, отношения и поведения. Поэтому мы разработали и психометрически проверили следующий набор шкал и других измерительных инструментов в отношении этих областей для того, чтобы они стали свободно доступными для исследователей по всему миру: шкала преград к получению помощи (Barriers to Access to Care Scale, BACE), сформулированная после систематического обзора барьеров при обращении за помощью<sup>5</sup>; оценка затрат, связанных с дискриминацией (Costs of Discrimination Assessment, CODA), оценивающая издержки, связанные с психическим заболеванием в результате влияния дискриминации<sup>6</sup>; короткая версия шкалы DISC-12 (DISCUS), с хорошими психометрическими свойствами и сопоставимой надежностью и валидностью с исходной шкалой; опросник осведомленности о психическом здоровье (Mental Health Knowledge Schedule, MAKS), оценивающий имеющиеся знания, касающиеся психического здоровья<sup>7</sup>; шкала «Психическое заболевание: отношение врачей» (Mental Illness: Clinicians' Attitudes, MICA), оценивающая отношение медицинских работников или студентов-медиков к людям с психическими заболеваниями<sup>8</sup>; опросник ожидаемой дискриминации (Questionnaire of Anticipated Discrimination, QUAD), выявляющий будущие ожидания дискриминации<sup>9</sup>; и шкала сообщенного и предполагаемого поведения (Reported and Intended Behaviour Scale, RIBS), краткий способ оценки вышеуказанных областей<sup>10</sup>.