

Плацебо и доказательная медицина

П.М. Хайлов

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

В статье рассматриваются различные аспекты плацебо и плацебо-эффекта. Показано, что рост научных публикаций, содержащих термин «плацебо», растет экспоненциально. Это в первую очередь связано с использованием плацебо в качестве инструмента маскировки в рандомизированных контролируемых исследованиях лекарственных препаратов. В статье изложены исторические аспекты применения плацебо в лечебной практике, его роль в формировании дизайна клинических испытаний, важность плацебо как инструмента доказательной медицины. Приведены современные взгляды на механизмы возникновения плацебо-эффекта. Рассмотрены также этические вопросы применения плацебо в эксперименте и в лечебной практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плацебо, плацебо-эффект, рандомизированное контролируемое исследование, двойной слепой метод.

«Иногда, знаете ли, словесное описание операции в присутствии пациента исцеляет не хуже, чем сама операция. Это, конечно, эффект плацебо, но смеяться тут не над чем».

Роберт Шекли «Координаты чудес»

С понятием «плацебо» и его эффектом мы сталкиваемся с момента нашего появления на свет. Осознание этого впервые, наверное, происходит в детском возрасте. Помните, вы весело играли на лужайке, на асфальте, на гальке пляжа?... Вдруг вы упали и больно ударились коленом (локтем, лбом). Вы заплакали и на ваш плач, конечно же, прибежала мама (реже папа). Она (или он) обняла вас, стала говорить утешительные слова, дуть на ушибленное место ... и, о чудо! боль прошла. Но ведь мама не давала вам никакого лекарства – она сама была лекарством. Взрослея, вы умнели, и вам становилось понятно, что болезни необходимо лечить с помощью лекарственных препаратов или медицинских технологий, обращаясь к специалистам – врачам. Но, даже поумнев и повзрослев, вы нередко прибегали к немедикаментозным способам, чтобы как-то уменьшить боль, например, когда попадали молотком по пальцу вместо гвоздя или обжигали руку горячим утюгом.

Так что же такое плацебо и плацебо-эффект? Существуют ли они? Если существуют, то каков механизм их действия? Когда и как можно использовать плацебо в клинических экспериментах? Какова роль плацебо в дизайне клинического эксперимента? Этично ли его применение? Наконец, можно ли использовать эффект плацебо в качестве лечения?

Эти вопросы издавна широко дискутируются в медицинском сообществе, и мы постараемся осветить их в нашей статье.

ИСТОРИЯ ПЛАЦЕБО

Принято считать, что плацебо и плацебо-эффект были известны и применялись с незапамятных времен. Шаманы, знахари, целители разных народностей прибегали при лечении больных к плацебо (и не без успеха). Позже, с развитием знаний об анатомии и физиологии человека, больным стали давать сладкие или хлебные пилюли, которые также могли оказывать лечебное действие. Врачи, конечно, обращали внимание на это, но не могли полностью осознать и объяснить, почему так происходит. Так, проводя медицинские эксперименты с магнетизмом, Антон Месмер заметил, что очень часто облегчение и выздоровление пациентов наступают и без прикосновений магнитов, которые он использовал для лечения (однажды Месмер просто забыл их дома).

Плацебо (placebo) – от латинского placebo, «буду угождать». Этим словом начинается 9-я строфа 116-го псалма латинского псалтыря: «*Placebo domino in regione vivorum...*». Псалом распевали на похоронах наемные певчие в средние века в католической Европе. Некоторые считали, что оплата за их пение была слишком высокой, и мотивы певчих, соответственно, корыстными. В результате словом *placebo* стали называть нечто неискреннее, ненастоящее, но утешительное. Примечательно, что сам перевод исходного текста псалма с древнееврейского на латинский неверен: *ethhallech*, что означает «Я буду ходить ...[с Господом на земле живых]», было переведено как *euarestaso* («Я буду угождать ...») на греческий и потом на латинский. В современном русскоязычном переводе встречаются оба варианта: «Буду ходить пред лицом Господним на земле живых» и «Угождать буду Господу на земле живых» (псалом 114, строфа 8) [1].

В XIV веке слово «плацебо» использовал Дж. Чосер как имя для одного из героев «Рассказа купца» – молодого подхалима:

Горячий спор меж двух возникнул вскоре
И лишь к концу собрания затих.
Плацебо звали одного из них,
Другого же из них Юстином звали [2].

Американский президент Томас Джексон рассказывал, как один из самых успешных известных ему врачей признался, что в своей практике он применял больше хлебных шариков, каплей из подкрашенной воды и порошка из ясеня, чем других средств вместе взятых. В XIX веке российский терапевт М.Я. Мудров назначал больным «специальные» порошки – «золотой», «серебряный», «простой». Названиям соответствовал цвет бумаги, в которую было завернуто средство. Порошки помогали при многих заболеваниях и даже излечивали их. И только после смерти врача выяснилось, что в состав этих порошков входил хорошо перемолотый мел [3].

Так продолжалось до начала XX столетия, когда появились попытки научного осмысления эффекта плацебо. До 50-х гг. прошлого века большинство методов лечения признавались эффективными на основании патофизиологических обоснований авторитетных экспертов, а не на базе документированных наблюдений и сравнительных исследований. Большая часть клинических знаний опиралась, за редким исключением, на несравнимые исследования.

В 30-х гг. было опубликовано несколько важных статей, связанных с введением плацебо в клинические исследования. В работах Эванса и Голда рассматривались препараты, применяемые при лечении стенокардии (грудной жабы). Это были перекрестные испытания, в которых плацебо назначалось больным, входящим в группу «без лечения». В таких исследованиях назначение различных препаратов чередовалось с плацебо. Авторы пытались объяснить, почему инертное вещество может работать: благодаря доверию к лечению; удовлетворению, вызванному назначением новой процедуры лечения; смене источника медицинских рекомендаций [4, 5].

Впервые слово «плацебо» в качестве сравнительного контроля в настоящем клиническом испытании было использовано в 1938 г. [6]. В предыдущие годы неконтролируемые исследования вакцин для профилактики простудных заболеваний уже показали обнадеживающие результаты. Теперь эффективность вакцин против простуды изучили в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях: в контрольных группах студенты в отличие от экспериментальных групп получали вместо вакцины плацебо. Результаты исследования были

отрицательными, хотя эффективность вакцины оказалась сравнима с данными, полученными ранее в неконтролируемых испытаниях. Но в группе получавших плацебо также наблюдалось значительное улучшение исходов, что и сделало результаты исследования негативными. В заключении авторы констатировали: «одним из наиболее существенных аспектов данного исследования является факт значительного снижения простудных заболеваний у членов контрольной группы, наблюдаемый в течение экспериментального периода. Фактически эти результаты были настолько же хороши, как описанные ранее в неконтролируемых исследованиях, которые рекомендуют применение вакцин против простуды». Плацебо-эффект родился! Однако его осознание наступило чуть позже [7].

До 50-х годов прошлого века на плацебо смотрели как на субстанцию, которая «не может навредить и может быть комфортной для больного». Ее рассматривали как «невинный обман». Со времени использования плацебо в исследованиях врачи начали отмечать терапевтический эффект назначения инертных препаратов пациентам контрольной группы. Одним из первых, кто обратил внимание на этот феномен, был Генри Бичер. В своей широко известной статье «Сильнодействующее плацебо» («The Powerful Placebo») он рассмотрел результаты 15 плацебо-контролируемых исследований и сделал заключение, что в среднем плацебо-эффект наблюдался в 35,2% случаев [8]. Эта статья оказала огромное влияние на концепцию плацебо и может быть ответственна за часто воспроизводимое ложное положение о том, что фиксированная часть больных (а именно треть) отвечает на плацебо. Однако парадокс вот в чем. Как выяснилось позже, в исследованиях, включенных в этот анализ, дизайн был таким, что авторы не смогли бы различить изменения, вызванные естественным течением болезни, и плацебо. Примечательно, что в двух исследованиях, которые включали также контроль «без лечения», не было обнаружено различий между группами плацебо и «без лечения». Бичер сделал ошибочные выводы, считая, что эффекты, наблюдавшиеся в плацебо-группе, связаны исключительно с плацебо. Позднее было отмечено как минимум 19 причин, ответственных за изменения в плацебо-группах исследований, включенных в обзор Бичера, например, естественное течение болезни, спонтанное улучшение, регрессия к среднему и т.д.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ «ПЛАЦЕБО» И «ПЛАЦЕБО-ЭФФЕКТА»

Перед тем как перейти к проблеме использования плацебо в клинических исследованиях, необходимо дать определение понятиям «плацебо» и «плацебо-

эффект». К сожалению, ранее эти термины зачастую имели один и тот же смысл, что приводило к некоторой путанице среди исследователей.

В настоящее время научное сообщество дает несколько определений плацебо. Например, плацебо – это любая терапевтическая процедура, действующая на больного, симптом или синдром болезни, но объективно не имеющая специфической активности для подвергшихся лечению. Броди, говоря о плацебо, имеет в виду «воздействие, созданное с целью симуляции медицинского лечения, которое во время применения не является специфической терапией для условия, для которого оно предназначено». Хорнунг прагматически определяет плацебо как «пустой препарат или вмешательство, имитирующие эффективный препарат или вмешательство» [9].

Вокруг термина «плацебо-эффект» в научном сообществе также развернулись серьезные дебаты. Шапиро определял его как «психологическое или психофизиологическое действие, продуцируемое (производимое) плацебо». Броди предложил более широкую трактовку. Он считал, что плацебо-эффект это «изменение в заболевании, связанное с символическим импортом лечения в большей степени, чем со специфическими фармакологическими или физиологическими свойствами». Гетцше определяет плацебо-эффект как «разницу в исходах между плацебо-группой и контрольной группой в эксперименте, лишенном систематических ошибок» [9].

Таким образом, несмотря на то, что в последние годы в медицинской науке накопилось весомое количество разнообразных данных, однозначно четкого понимания терминов «плацебо» и «плацебо-эффект» пока нет.

МЕХАНИЗМЫ ПЛАЦЕБО-ЭФФЕКТА

Каким же образом «пустышка», нечто, не содержащее никакого активного компонента, может оказывать положительное или отрицательное действие на заболевание? Что нам известно о механизме действия плацебо?

Со времени первой публикации о плацебо-эффекте проведено немало экспериментов по его изучению. Установлено, что на эффект плацебо могут влиять различные факторы, такие как вкус, цвет и размер таблеток, выступающих в роли плацебо, интонация, с которой врач дает рекомендации, сам внешний вид врача (если врач будет выглядеть солидно, «экспертно», то его слова будут восприняты больными лучше), стоимость рекомендуемого лечения и другие факторы. В одном из последних исследований плацебо-эффекта испытуемым, например, давали «пустышку» под видом современного новейшего обезболивающего. Причем одной группе пациентов говорили, что препарат стоит 10 центов, а другим – 2,5 доллара. В результате эксперимента было показано, что в группе испытуемых, которые принимали «дорогой» препарат, болевые ощущения оказались статистически значимо меньше [10]. То есть более дорогое средство действовало эффективнее.

Несмотря на то, что научных доказательств недостаточно, можно предположить, что плацебо-эффект существует во всех областях медицины. Поэтому, вряд ли какая-то одна теория в состоянии объяснить все имеющиеся плацебо-эффекты. В настоящее время есть несколько теорий, которые используются в качестве возможных объяснений плацебо-эффекта [11]. Среди них теория классического условного рефлекса, теория ожидания ответа, психонейроиммунологическая теория.

Таблица 1. Современные представления о механизмах плацебо-эффекта при различных заболеваниях (медицинских состояниях), а также при воздействии на различные системы организма [12]

Болезнь, синдром, симптом	Механизм действия плацебо
Боль	Активация эндогенных опиоидов и дофамина (плацебо); активация холецистокинина и деактивация дофамина (ноцебо)
Болезнь Паркинсона	Активация дофамина в полосатом теле и изменения в активности нейронов базальных ганглиев и таламуса
Депрессия	Изменения электрической и метаболической активности в различных отделах мозга (например, вентральное полосатое тело)
Тревога	Изменения в активности коры головного мозга; генетические вариации транспортеров серотонина и триптофангидроксилазы
Наркомания	Изменения метаболической активности в различных отделах мозга
Автономные ответы на глубокую стимуляцию мозга	Изменение возбудимости нейронов в лимбической области
Сердечно-сосудистая система	Снижение бета-адренергической активности сердца
Дыхательная система	Влияние на опиоидные рецепторы дыхательного центра
Иммунная система	Влияние на некоторые иммунные медиаторы (например, интерлейкин 2, интерферон-гамма, лимфоциты)
Эндокринная система	Влияние на некоторые гормоны (например, гормон роста, кортизол)
Физическая активность	Активация эндогенных опиоидов и увеличение мышечной работы
Болезнь Альцгеймера	Префронтальный исполнительный контроль и функциональная связность префронтальной области

Теория классического условного рефлекса рассматривает плацебо-ответ как условно-рефлекторный ответ по Павловскому типу. Инертная субстанция, процедура, человек или условия лечения – все они могут действовать как условный раздражитель для облегчения симптомов, если они повторно ассоциированы с мощным безусловным раздражителем. Эта теория фокусируется на том, что плацебо-эффект растет потому, что он стимулозависим.

Теория ожидания ответа заключается в ожидании собственных автоматических реакций на различные ситуации. Продолжительность ответа (глубина ответа) различается по длительности раздражителя. Ни одна теория, однако, не предлагает физиологического механизма, который объяснял бы проявление эффекта плацебо. Существуют некоторые экспериментальные доказательства того, что плацебо-ответ в экспериментах с болью связан с условными рефлексами, в то же время другая работа показывает, что модель ожидания ответа является более приемлемой. Кроме того, есть доказательства, что эндогенные опиоиды причастны к плацебо-анальгезии, хотя остается неизвестным механизм их действия. При других моделях заболеваний предлагается также психонейроиммунологический ответ. Данные о возможных механизмах плацебо-эффекта приведены в табл. 1 [12].

Таким образом, в последнее время, благодаря стараниям нескольких научных групп наблюдается значительный прогресс в понимании механизмов плацебо-эффекта. Для полного изучения этого вопроса необходимо проведение дальнейших экспериментальных исследований.

ПЛАЦЕБО–КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования стали золотым стандартом доказательной медицины. Их популярность растет лавинообразно, что можно наблюдать по количеству ссылок на статьи, содержащие словосочетание «плацебо-контролируемое исследование» в Medline. В настоящее время таких ссылок уже более 100 тыс. На рис. 1 отображена динамика роста ссылок, содержащих слово «плацебо» в базе данных Medline (по декадам, начиная с 1940 г.).

Применение плацебо в качестве сравнения при изучении эффективности и безопасности лекарственных препаратов неразрывно связано с историей разработки и внедрения различных дизайнов клинических исследований.

Исторически медицинское сообщество с трудом отказывалось от индивидуализации лечения и переходило на предлагаемые новые перспективные методы, подтвержденные результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

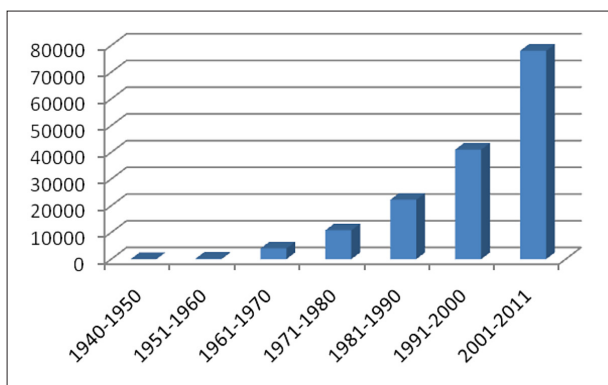


Рис. 1. Количество научных статей, в которых упоминается термин «плацебо», в базе данных Medline.

Остин Бредфорд Хилл, разработчик первого дизайна РКИ, много лет спустя признался, что в то время он «сознательно опускал слова «рандомизация» и «случайная выборка», потому что боялся испугать сотрудничающих со мной коллег» [9]. Врачи отказывались лечить пациентов из-за того, что «устранялась ответственность врача, присущая индивидуальному лечению» [9]. Примечательно, что в том же номере журнала, где была опубликована статья Бичера о сильнодействующем плацебо, другая группа исследователей писала о серьезных сомнениях в том, что техника двойного ослепления может быть валидным методом отличия эффективности анальгетиков [13]. Однако прогрессивные исследователи понимали: неточность стандартных методов оценки эффективности и безопасности, существовавших в то время, несет опасность для здоровья нации (широкая общественность обратила внимание на этот факт только после случившейся трагедии с талидомидом). Для этих исследователей понятие «мощного плацебо-эффекта» стало главным аргументом, который помог убедить медицинское сообщество в необходимости принятия РКИ в качестве доказательной базы эффективности и безопасности новых медицинских технологий. Собственно говоря, вся суть статьи Бичера «Мощное плацебо» состояла в том, чтобы убедительно продемонстрировать, что «клиническое впечатление» вряд ли является надежным источником информации без существенных гарантий доказательной медицины: двойного слепого метода, использования плацебо, а также рандомизации и математической проверки любых предполагаемых различий. В то время изучение собственно плацебо-эффекта было менее важно, чем вовлечение его в качестве инструмента адекватной научной оценки, которая могла бы быть проведена с помощью двойных слепых РКИ.

Количество рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (в том числе с двойным ослеплением) растет в геометрической прогрессии (рис. 2).

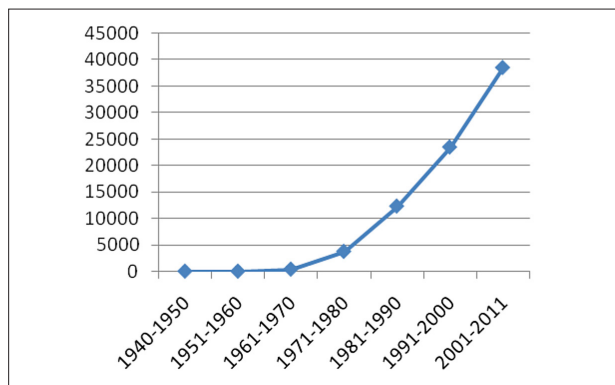


Рис.2. Количество публикаций, содержащих термин «двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование», в базе данных Medline.

Медицинские реформаторы создали симбиоз РКИ и плацебо-эффекта. Новый золотой стандарт (двойное слепое РКИ) был разработан для объединения (соединения) новых технических процедур. До эпохи РКИ медицинское лечение становилось узаконенным из-за лучших результатов. С распространением РКИ медицинское вмешательство считалось научно доказанным и приемлемым только в том случае, если оно превосходило плацебо. Теперь недостаточно, чтобы лечение просто «работало», оно должно было быть лучше, чем плацебо. Впервые в истории медицины метод стал важнее, чем результат. Как говорил лауреат Нобелевской премии, академик Л. Ландау, «метод важнее открытия».

Предпосылки, встроенные в новую концепцию плацебо, помогли внедрить новые методы частотной статистики. Критическим предположением здесь было то, что эффект плацебо присутствовал в той же степени и в том же направлении, как в группе лечения, так и в группе без лечения. Можно было просто вычесть количество эффекта плацебо, чтобы определить наличие (или отсутствие) специфического действия препарата. В то же время плацебо само по себе представлялось исключительно в качестве маркера сравнения.

Попытки изучить собственную эффективность плацебо (плацебо-эффект) были случайными и немногочисленными. Исследования, в которых авторы стремились математически рассчитать величину плацебо-эффекта, можно пересчитать по пальцам одной руки. Однако было сделано не так уж мало для того, чтобы понять, как же действует плацебо. Сейчас, спустя 50 с лишним лет, прошедших с момента появления нашего знания о плацебо-эффекте и начала эры РКИ, мы признаем, что под этикеткой плацебо-эффекта скрываются такие факторы, как естественное течение болезни; рутинный медицинский и сестринский уход; режимы отдыха, диеты, физических упражнений и релаксации; ослабление тревоги по отношению к диагностике и лечению; взаимодействие врач-пациент; класси-

ческий условный рефлекс и обучаемость поведения; ожидание облегчения и воображение; а также воля и вера как больного, так и врача. Плацебо-эффект также может изменяться (модифицироваться) в зависимости от условий самого РКИ: от метода подбора больных; от того, каким образом (в какой манере) было дано информированное согласие на исследование; от процедуры ослепления; от выбора формы лечения (применяется таблетированная или инъекционная форма; цвет или размер таблеток); каким образом осуществляется словесное общение; влияния окружающей среды. Эти неспецифические факторы плацебо-эффекта исследованы недостаточно и требуют систематического изучения в контролируемых условиях.

Роль плацебо в качестве инструмента сравнения и ослепления в доказательной медицине огромна и неоспорима. Однако вопросу собственно оценки плацебо-эффекта уделяется недостаточно внимания. По всей видимости, это связано с тем, что для того чтобы понять, действительно ли существует плацебо-эффект, необходимо проведение клинических исследований, где группа испытуемых, которым назначено плацебо, сравнивалась бы с группой без всякого лечения. Такой дизайн исследования поможет отличить восприятие плацебо-эффекта от естественного течения заболевания. Очевидно, что с этической точки зрения проведение подобных исследований затруднительно. Недавно был опубликован систематический обзор Кокрановского сотрудничества. В нем как раз сравнивалось применение плацебо и группы без лечения при различных клинических состояниях [14]. В обзор было включено 234 исследования, в которых рассматривались 60 различных клинических состояний. Отмечается, что низкий риск систематических ошибок наблюдался только в 16 исследованиях. Результаты обзора показали, что применение плацебо по сравнению с отсутствием лечения в целом не оказывало клинически значимого эффекта. Авторы обзора уточняют, что при определенных состояниях плацебо может влиять на исходы (результаты), сообщаемые пациентами, особенно в случае изучения боли и тошноты, хотя и довольно затруднительно отделить этот эффект от систематических ошибок. Так, действие на боль варьировалось даже среди исследований с низкой систематической ошибкой от ничтожного до клинически важного. Вариации в действии плацебо авторы обзора частично объясняют различиями в том, каким образом проводились исследования и как информировались больные. Таким образом, вопрос, существует ли эффект плацебо, остается нерешенным, не уточнены пока и механизмы его действия.

Если изначально методология РКИ нуждалась в упрощенном «гипнотическом» плацебо, то в настоящее время «мощное плацебо» должно быть изучено со всех сторон его бесчисленных граней. В против-

ном случае медицина будет всегда иметь ограниченное и неверное восприятие о механизме исцеления заболеваний.

ЭТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕБО

С тех пор как плацебо стало инструментом клинических исследований, не утихают споры о том, этично ли его применение. В последнее время внимание было привлечено к неоправданно широкому использованию плацебо в клинических исследованиях. Это связано с тем, что сейчас для регистрации новой медицинской технологии регуляторные органы разных стран требуют доказательство ее эффективности и безопасности в «адекватных и хорошо контролируемых исследованиях». Однако многие исследователи воспринимают это правило как обязательное сравнение с плацебо-группой. Но такая интерпретация противоречит этическим требованиям о том, что пациенты не могут быть лишены установленной терапии.

Принципы (каноны) этики клинических исследований впервые были сформулированы в Нюрнбергском кодексе 1947 г. В дальнейшем они нашли свое развитие в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, принятой в 1967 г. В последней редакции декларации о плацебо говорится следующее: «Польза, риски, неудобства и эффективность нового вмешательства должны испытываться в сравнении с лучшими используемыми на текущий момент доказанными вмешательствами, за исключением следующих случаев: использование плацебо или отсутствие лечения приемлемо в исследованиях, когда не существует никакого доказанного метода вмешательства; или когда существуют непреодолимые научно обоснованные методологические причины необходимости использования плацебо для определения эффективности либо безопасности вмешательства, и пациенты, которые получают плацебо или не получают лечения, не будут подвержены риску нанесения серьезного либо необратимого ущерба здоровью. Нужно принимать крайние меры осторожности, чтобы не злоупотреблять таким вариантом» [15]. Таким образом, данное положение запрещает использование плацебо в качестве контроля в том случае, когда существует доказанный метод лечения. В декларации также ясно говорится, что исследования, нарушающие этот запрет, не должны приниматься для публикаций.

Тем не менее, исследования, в которых нарушается указанное положение декларации, все еще проводятся и об этом даже знают регуляторные агентства. Известны случаи, когда некоторые из таких исследований публиковались в экспертных журналах, несмотря на запрет декларации.

В качестве примера неэтичного исследования с использованием плацебо можно привести испытания препарата ивермектина в лечении онхоцеркоза, или

речной слепоты. Авторы эксперимента подтвердили, что некоторые из участников получали плацебо, хотя согласно самим же исследователям лекарственный препарат диэтилкарбамазин уже считался «стандартным лечением... в течение 3 десятилетий». Участниками исследования были неграмотные либерийские рыбаки, некоторые из которых подтверждали свое «информированное участие» отпечатком пальца [16].

В 1992 г. сообщение о рандомизированном клиническом исследовании лечения тяжелой депрессии начиналось с утверждения о том, что «эффективные антидепрессанты доступны уже более 30 лет». Тем не менее, авторы решили, что половина участников должна принимать плацебо, а другая половина – пароксетин. Но почему было принято такое решение, непонятно. Вообще плацебо-контроль очень часто используется в исследованиях антидепрессантов, несмотря на доступность лечения препаратами, успешное применение которых уже подтверждено. Такое «нелигитимное» использование плацебо было отмечено и в испытаниях эффективности антигипертензивных лекарственных средств, ингибиторов АПФ, препаратов для лечения ревматоидного артрита [16].

ПЛАЦЕБО КАК ЛЕЧЕБНЫЙ ПРЕПАРАТ

Можно ли использовать плацебо в клинической практике в качестве лечебного средства? Собственно говоря, с одной стороны – это «пустышка», а с другой – существование плацебо-эффекта неоспоримо, особенно его психосоциальной составляющей. Существуют ли ситуации, когда применение плацебо оправдано? В недавнем исследовании американских авторов был проведен опрос терапевтов и ревматологов об использовании ими плацебо в клинической практике. Результаты опроса ошеломили его авторов. Оказалось, что 60% опрошенных врачей выписывают своим пациентам плацебо. Причем в этом качестве выступали не только и не столько инертные («пустые») таблетки, сколько те препараты, которые «помогали» больным ранее [17].

Мнения специалистов-медиков по вопросу использования плацебо в клинической практике противоположны. Сторонникам применения плацебо в лечебных целях, с точки зрения доказательной медицины, необходимо провести большое количество хорошо организованных исследований, доказывающих такую возможность. Может ли врач обманывать больного, назначая ему в качестве лечения плацебо? Этично ли врачу делать вид, что пациент принимает активный препарат, тогда как на самом деле это плацебо? Эти вопросы остаются актуальными как в отношении проведения плацебо-контролируемых исследований, так и в отношении лечебного применения плацебо. Они широко дискутируются в медицинском сообществе, но, как это часто бывает, однозначного ответа на них пока нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современную концепцию доказательной медицины невозможно представить без таких понятий, как «рандомизация», «ослепление», «плацебо-контроль». Все эти инструменты необходимы для того, чтобы минимизировать систематические ошибки, которые неизбежно возникают при проведении эксперимента. В настоящее время плацебо – неотъемлемый инструмент доказательной медицины, благодаря его использованию в двойных слепых РКИ, являющихся золотым стандартом клинической эпидемиологии. Дальнейшее изучение плацебо-эффекта, как на молекулярном уровне, так и на уровне психосоциальных взаимодействий врача и больного, нуждается в проведении хорошо организованных исследований. Понимание механизмов плацебо-эффекта, его составляющей части в лечении в целом поможет правильно представить всю полноту картины лечебного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evans D. Placebo: The Belief Effect. 2003. London: Harper Collins Publishers.
2. Чосер Дж. Кентерберрийские рассказы. Изд-во Эксмо, 2008.
3. Лапин И. П. Плацебо и терапия. Серия «Мир медицины». – СПб.: Издательство «Лань», 2000. — 224 с.
4. Evans W., Hoyle C. The comparative value of drugs used in the continuous treatment of angina pectoris. Quart J Med. 1933; 26: 311-338.
5. Gold H., Kwit N.T., Otto H. The xanthines (theobromine and aminophylline) in the treatment of cardiac pain. JAMA. 1937; 108: 2173-2179.
6. Diehl H.S., Baker A.B., Cowan D.W. Cold vaccines. An evaluation based on a controlled study. JAMA. 1938; 111: 1168-1173.
7. de Craen A.J.M., Kaptchuk T.J., Tijssen G.P., Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. J R Soc Med. 1999; 92: 511-515.
8. Beecher H.K. The powerful placebo. J Am Med Assoc. 1955; 159(17): 1602–1606.
9. Kaptchuk T.J. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. Lancet. 1998; 351: 1722–1725.
10. Waber R.L., Shiv B., Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. JAMA. 2008; 299(9): 1016-1017.
11. Koshi E.B., Short C.A. Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. Pain Pract. 2007; 7(1): 4–20.
12. Finniss D.G., Kaptchuk T.J., Miller F., Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. Lancet. 2010; 375: 686–695.
13. Batterman R.C., Grossman A.J. J Am Med Assoc. 1955; 159(17): 1619–1622.
14. Hróbjartsson A., Gøtzsche P.C. Placebo interventions for all clinical conditions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003974. DOI: 10.1002/14651858.CD003974.pub3.
15. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. 1964 год (с изменениями и дополнениями на 2008 год).
16. Rothman K.J., Michels K.B. The continuing unethical use of placebo controls. N Engl J Med. 1994; 331: 394-398.
17. Tilburt J.C., Emanuel E.J., Kaptchuk T.J., et al. Prescribing “placebo treatments”: results of national survey of US internists and rheumatologists. BMJ. 2008; 337: a1938.

Сведения об авторе:

Хайлов Павел Михайлович

научный сотрудник лаборатории доказательной медицины НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

Москва, 119435; ул. Россолимо, д. 14.

Телефон: +7 (499) 245-3807

E-mail: biomedic@bk.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE.

Evidence-Based Medicine

Placebo and Evidence-Based Medicine

P.M. Khailov

Different aspects of placebo use and placebo effect are highlighted. The number of scientific publications containing the term “placebo” is growing exponentially. In the first instance it is related to the use of placebo for achieving blinding in randomized clinical trials of medicines. The article describes historical aspects of the use of placebo intervention in clinical practice, the role of placebo in the development of clinical trial design, its importance in implementing evidence-based medicine principles. The modern concept of the mechanism of placebo effect is highlighted. The ethical issues related to the use of placebo in experimental studies and clinical practice are also discussed.

KEYWORDS: placebo, placebo effect, randomized clinical trial, double blind method