

НЕЙРОБІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ формування терапевтичної дії плацебо та ноцебо у клінічній практиці

М.Я. Головенко,
Фізико-хімічний інститут імені О.В. Богатського НАН України, м. Одеса

Лікарські засоби, зокрема у таблетованій формі, вже давно стали невід'ємною частиною життя сучасної людини. Для багатьох приймання таблетки асоційоване із контролем над власним здоров'ям та впевненістю, що навіть серйозну хворобу буде подолано. Дійсно, реакція на лікування, навіть якщо це нейтральна або однакова для всіх таблеток, формується під впливом складної взаємодії психологічних, соціальних і біологічних чинників. Якщо людина вірить, що терапія допоможе: її мозок може активувати системи, пов'язані з полегшенням болю, регуляцією тривоги та загальним поліпшенням стану. Натомість страх щодо побічних реакцій, недовіра до лікарів чи попередній досвід можуть спричиняти негативні ефекти, як-от посилення симптомів або поява нових, навіть якщо реальної шкоди немає.

Не менш значущим є контекст терапії, тобто все, що оточує процес отримання таблетки чи процедури: зовнішній вигляд ліків, їхній колір, упаковка, репутація бренду, спосіб пояснення дії, умови в медичному кабінеті. Вербальна інформація також може змінити реакцію, оскільки препарат, описаний як «сильнодіючий», викликає іншу відповідь, якщо його представляють як «засіб м'якої підтримувальної дії».

Нарешті, важливими є індивідуальні психологічні та нейробіологічні схильності пацієнта. Особи із підвищеним рівнем тривожності або схильністю до катастрофізації частіше відчувають негативні ефекти, тоді як більш оптимістично налаштовані або стійкі до стресу — позитивні. Деякі люди мають «чутливіші» системи очікування, тому їхній організм сильніше відповідає на контекст лікування як у бік поліпшення, так і погіршення стану. Ця взаємодія фізіологічних і психологічних чинників є основою феноменів плацебо та ноцебо.

Диференціація поняття «плацебо» у клінічній практиці та дослідженнях

Термін «плацебо» (від лат. «я сподобаюся») застосовується в медицині у декількох значеннях. По-перше, як матеріальний об'єкт (таблетка, капсула, ін'єкція або інша форма), який не містить активної фармацевтичної речовини і використовується у клінічних дослідженнях для порівняння із дією справжнього лікарського засобу. Таке плацебо має виглядати як справжній препарат, але не чинити фармакологічної дії та застосовуватися лише з експериментальною метою. По-друге, як плацебо-ефект, що є

психобіологічною реакцією організму із реальним полегшенням симптомів через очікування поліпшення, а не хімічну дію препарату. Він може виникати після приймання плацебо-препарату, а також під час терапії реальними ліками з активною речовиною (як додатковий до їхньої дії компонент). По-третє, як плацебо-відповідь, що включає природні коливання проявів захворювання (наприклад, біль сам собою слабшає), регресію до середнього (прояви часто зменшуються після пікових), вплив уваги лікаря та контексту терапії, статистичні випадковості.

Останніми роками застосування плацебо перестало бути лише методологічним фактором у клінічних випробуваннях, а перетворилося на повноцінний міждисциплінарний напрям медичної науки. У 1960-х рр. його механізми вивчали переважно на тваринних моделях, а наприкінці 1970-х рр. — вже у клінічних дослідженнях [1, 2]. Нині ж це комплексна наукова галузь, у формуванні якої беруть участь кілька ключових систем і наукових дисциплін:

1. Нейронаука, зокрема нейробіологія, вивчає мозкові структури і нейромедіаторні системи, що забезпечують формування очікувань, модулювання болю та інші нейрофізіологічні компоненти плацебо-реакцій.

2. Психологія аналізує когнітивні й поведінкові механізми, пов'язані з очікуваннями, навчанням, мотивацією й увагою, і досліджує участь тривоги, стресу та емоційного стану у виникненні терапевтичних і побічних ефектів.

3. Психіатрія та клінічна медицина застосовують механізми плацебо у контролі хронічного болю, депресії, соматоформних і функціональних розладів, оцінюють вплив очікувань та контексту лікування на ефективність фармакотерапії.

4. Фармакологія та фармакотерапія визначають вплив ефектів плацебо на фармакокінетику й фармакодинаміку препаратів, а також впливають на розробку стратегій підвищення ефективності лікування та зниження частоти побічних реакцій.

5. Соціальні науки та медицина поведінки аналізують роль міжособистісної взаємодії, соціальних сигналів, культурних чинників і контексту медичної допомоги у формуванні клінічного результату та процеси комунікації лікаря й пацієнта.

6. Етика та медична філософія залучені до обговорення етичних аспектів застосування плацебо у клінічній практиці та питань інформованої згоди, здійснюють пошук балансу між терапевтичною ефективністю й необхідністю правдивої комунікації.

7. Генетика та молекулярна біологія досліджують генетичні поліморфізми (COMT, OPRM1), що визначають індивідуальну чутливість до плацебо-ефектів, а також ідентифікують молекулярні маркери нейротрансмітерної активності.

Згідно із класичним визначенням, ефект плацебо — це явище, за якого у пацієнта спостерігаються реальні зміни в самопочутті або фізіологічному стані внаслідок застосування інертного (фармакологічно неактивного) втручання, зумовлені очікуваннями пацієнта, його вірою в лікування та психологічними чинниками, а не специфічною дією самого засобу [3, 4]. Більшість науковців визнають наявність і значення плацебо-ефекту, але деякі ставляться до нього стримано або вважають перебільшеним [5]. Їхнім основним аргументом є те, що плацебо-ефект переоцінений через методологічні помилки, як-от: регресія до середнього (симптоми з часом самі полегшуються), природний перебіг хвороби (наприклад, біль часто минає незалежно від терапії), ефект, який очікує лікар, а не пацієнт, а також спотворенням даних через відсутність групи без будь-якого втручання. Цю точку зору часто обговорюють у методологічних статтях щодо підготовки дизайну клінічних досліджень. Так, автори погоджуються, що плацебо здебільшого впливає на суб'єктивні відчуття (біль, тривогу, настрій), а не на фізіологічні маркери (запалення, рівень гормонів, об'єктивний прогрес хвороби) [6]. У деяких оглядах навіть наголошується, що плацебо-ефект є, радше, елементом звітування, ніж реальною зміною стану.

Деякі статті містять критичні зауваження щодо досліджень, зокрема тих, у яких пацієнти поінформовані, що отримують плацебо; автори стверджують, що позитивні результати цих випробувань перебільшені або погано відтворені [7]. Автори публікацій, створених за принципами доказової медицини, наполягають, що плацебо не чинить реальної лікувальної дії, та його застосування не може бути виправданням для неефективних процедур [8].

Дійсність існування плацебо-ефекту підтверджується даними клінічних експериментів, нейробіологічних досліджень та знаннями психологічних механізмів [9, 10]. У класичних рандомізованих клінічних випробуваннях одну групу пацієнтів лікують активним препаратом, а іншу — плацебо (таблеткою без діючої речовини). Зазвичай обидві групи демонструють певне поліпшення, але ефект плацебо — слабший за дію реального засобу, і саме ця різниця визначає фармакологічну складову терапії. Крім того, у випробуваннях із «подвійним контролем», де беруть участь три групи пацієнтів — без лікування (контроль), із плацебо та реальною терапією — дизайн дозволяє відокремити природний перебіг хвороби, регресію до середнього та суб'єктивні фактори від, власне, плацебо-ефекту. У таких дослідженнях група учасників, що отримує плацебо, часто демонструє суттєвіше поліпшення порівняно із групою без лікування.

Дія плацебо підтверджується також методами експериментальної психології [11]. Передусім це прояв ефекту очікування: коли людина вірить, що лікування їй допоможе, активізується система регуляції болю та тривоги. Завдяки умовним рефлексам організм може «навчитися» реагувати на певну таблетку як на знеболювальний

засіб, навіть якщо вона не містить діючої речовини. Навіть у тих випадках, коли пацієнтів чесно інформують, що препарат є плацебо, спостерігається певне поліпшення. Таким чином, ефект плацебо не обов'язково пов'язаний із «обманом».

Найсуттєвішими доказами наявності ефекту плацебо стали нейробіологічні дослідження, результати яких довели, що він є наслідком складної взаємодії когнітивних очікувань, емоційних станів і нейробіологічних процесів, що відбуваються в центральній нервовій системі [12]. Дані сучасних нейровізуалізаційних, фармакологічних та експериментальних випробувань вказують на ключову роль кількох нейромедіаторних систем, серед яких найважливішими вважають дофамінергічну, ендогенну опіоїдну й канабіноїдну та серотонінергічну.

Дофамінергічна система відіграє центральну роль у формуванні плацебо-ефектів щодо знеболення, мотивації та очікування позитивного результату [13]. Структурами, залученими до цих процесів, є вентральна тегментальна ділянка, акумбенс і префронтальна кора (особливо орбітофронтальна). Як це працює? Мозок формує очікування під гаслом «я отримаю полегшення/вигоду», що сприяє активації дофамінових нейронів у вентральній тегментальній ділянці, та в результаті акумбенс отримує сигнал («винагорода очікується»), що запускає позитивні емоційні та мотивувальні реакції. Отже, навіть за відсутності фармакологічного агента сам механізм очікування створює біохімічні зміни. У контексті ефекту плацебо це означає, що чим сильніше людина переконана у користі лікування, тим потужнішою є дофамінергічна відповідь.

Опіоїдна система є однією із найкраще описаних у контексті плацебо-індукованої аналгезії. Її активність підтверджено в дослідженнях, у межах яких аналгезію, викликану плацебо, блокували налоксоном (антагоністом μ -опіоїдних рецепторів) [14]. Нейрохімічні механізми плацебо-ефекту можуть модулюватися особистісними факторами, зокрема схильністю до оптимізму, що впливає на інтенсивність опіоїдної відповіді. Паралельно з опіоїдами деякі форми плацебо-аналгезії можуть посилюватися через активацію канабіноїдних рецепторів типу 1, одного із ключових компонентів ендоканабіноїдної системи мозку, який відіграє важливу роль у регуляції багатьох нейрофізіологічних процесів. При цьому відбуваються підвищення рівня основних ендоканабіноїдів, як-от N-арахідоноіл-етаноламін і 2-арахідоноіл-гліцерин, та зниження больової чутливості. Це підтверджує існування декількох біологічних шляхів плацебо-аналгезії, які можуть працювати як разом, так і окремо залежно від контексту та індивідуальних характеристик пацієнта.

Серотонінергічна система відіграє важливу роль у регуляції настрою, тривожності та сприйняття болю, що робить її ключовою у формуванні плацебо-ефектів, особливо при психіатричних та психосоматичних розладах [15]. Дані позитронно-емісійної томографії свідчать, що плацебо може змінювати зв'язування рецептора 5-HT_{2A} та впливати на тривожність, емоційний стан і больові відчуття. Тобто серотонінергічна система відіграє значну роль у плацебо-реакціях при лікуванні тривожних станів, коли позитивні очікування зменшують активність амігдали та поліпшують когнітивний контроль страху.

Фармакологічні дані свідчать, що серотонінергічні механізми частково перетинаються з опіоїдними, утворюючи комбіновану регуляторну мережу плацебо-аналгезії.

Представлені нейробіологічні дані визнаються важливішими за клінічні. Це зумовлено тим, що у клінічних дослідженнях можуть відігравати роль ефект регресії до середнього, природні коливання симптомів, вплив уваги й доброзичливості лікаря. Своєю чергою нейробіологічні дані не залежать від цих факторів, адже їх можна оцінити незалежно від суб'єктивних звітів та відтворити у різних лабораторіях і моделях.

Типи плацебо-ефектів

Ефекти плацебо проявляються найсильніше там, де суб'єктивне сприйняття симптомів регулюється мозком, а не жорстко визначається фізіологічними змінами [16].

Анальгетичний ефект плацебо є найпотужнішою і найкраще вивченою дією, оскільки може зменшувати біль у 30–60 % пацієнтів. Деякі з них реагують так сильно, ніби отримали слабкі опіоїди або нестероїдні протизапальні препарати. При цьому мають місце активація ендогенних опіоїдів (ендорфіну, енкефалінів) та суттєва зміна сприйняття болю в корі й таламусі. Такі позитивні очікування зменшують тривогу, тому біль сприймається як слабший.

Дія плацебо за тривоги та стресу часто дуже виражена і подібна до такої легких транквілізаторів, оскільки супроводжується зниженням рівня кортизолу та активацією ГАМК-ергічної нейротрансмісії. Плацебо-анксіолітики можуть давати ефект, ідентичний такому за приймання низьких доз бензодіазепінів.

На пацієнтів із депресією плацебо чинить значний, іноді несподівано сильний вплив. У деяких дослідженнях до 40 % поліпшення стану пацієнтів є плацебо-відгуком, і чим легша депресія, тим більшою є роль плацебо. Очікування поліпшення впливають на дофамінову систему нагороди.

За функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, зокрема синдрому подразненого кишечника, вплив плацебо зумовлений тим, що ця патологія значною мірою залежить від взаємодії мозку й кишечника (зниження тривоги → зменшення спазмів → полегшення симптомів). У деяких випробуваннях до 40–50 % поліпшення стану пацієнтів відбуваються завдяки ефекту плацебо.

Дія плацебо при хворобі Паркінсона є однією із найбільш біологічно обґрунтованих, оскільки ефект очікування «лікування» може підняти рівень дофаміну майже до такого за приймання леводопи. Подібне підвищення створює фізіологічні передумови навіть для короткочасного (впродовж кількох годин) поліпшення рухової функції. Якщо пацієнт вже отримував ефективний засіб, мозок асоціює медичну процедуру із поліпшенням стану й запускає дофаміновий «сплеск».

Плацебо може підсилювати ефект реального лікування бронхіальної астми, але не замінює його. У більшості якісних досліджень доведено, що показники спірометрії (особливо об'єм форсованого видиху за 1 с) майже не змінюються, опір дихальних шляхів не поліпшується, вентиляційні параметри лишаються стабільними, маркер запалення (фракція оксиду азоту в повітрі, що видихається)

не змінюється, але пацієнт може «відчувати, що дихає краще», навіть якщо просвіт бронхів фізично не збільшився.

Найменш специфічними, але поширеними є ефекти при втомлюваності та погіршенні загального самопочуття. Вони досягаються за рахунок підвищення рівня енергії, поліпшення настрою та відчуття ясності думок, аналогічно використанню універсальних вітамінних добавок.

Одним із предметів обговорення, який давно вийшов за межі вузької наукової дискусії, є питання основного механізму дії гомеопатичних засобів [17]. У більшості випадків наукові дані схиляють до однозначного висновку, що ефекти, які пацієнти відзначають після приймання цих препаратів, можуть бути пояснені плацебо-ефектом, підсиленням контекстом терапії, індивідуальною увагою лікаря та складною нейробіологією очікування. Ключовим аргументом на користь такого висновку є сама природа гомеопатичних препаратів. У високих розведеннях ($\geq 30^\circ\text{C}$) імовірність наявності хоча б однієї молекули початкової речовини стає мізерною. У термінах сучасної фармакології це означає відсутність класичного механізму дії, тобто взаємодії активної речовини із біомішенями організму. Саме тому клінічні дослідження, в яких порівнюють гомеопатію із плацебо, показують мінімальні відмінності між групами (або ж їх відсутність).

Гомеопатія створює особливо сприятливе середовище для реалізації плацебо-ефекту, бо її підхід завжди наголошував на індивідуальності пацієнта, а тривала консультація дає пацієнтові відчуття уваги, значущості й контролю над власним лікуванням [18]. Символічний ритуал приймання препарату, його красива упаковка, рекомендації, ритмічність — усе це формує ритуал турботи про себе. А там, де суб'єктивний компонент симптомів (наприклад, болю, тривожності, функціональних розладів) є значним, такий підхід може забезпечити відчутне полегшення.

Таким чином, гомеопатія не відкриває «пам'ять води», як стверджували її засновники, а демонструє силу психіки у процесі лікування. Те, що пацієнтам іноді стає краще, не означає наявності молекули діючої речовини в розчині, проте цілком можливо, що має місце реагування мозку й тіла на турботу, увагу, ритуал і віру. Розуміння цього механізму дозволяє не відкидати досвід пацієнтів, але й не плутати справжній нейробіологічний ефект плацебо із відсутністю хімічної дії препарату.

Водночас плацебо безсиле, якщо необхідна об'єктивна біологічна дія: за інфекцій (не вбиває бактерії/віруси), онкологічних захворювань (не зменшує розміру пухлини), цукрового діабету 1-го типу (не відновлює β -клітини), переломів кісток, серцевої недостатності, гіпотиреозу (може сприяти поліпшенню самопочуття, але не фізичних показників).

Психобіологічні механізми ноцебо як антиподу плацебо

Якщо плацебо асоційоване із позитивними змінами, зумовленими вірою у терапевтичну дію, то ноцебо є його функціональним антиподом — проявом негативних очікувань, які здатні спричинити погіршення самопочуття, посилення симптомів або виникнення нових небажаних ефектів навіть за відсутності об'єктивних патологічних чинників.

Усвідомлення цієї дзеркальної природи дозволяє глибше зрозуміти, як психологічні установки, міжособистісна комунікація та контекст медичної взаємодії можуть безпосередньо впливати на фізіологічні процеси.

Термін «ноцебо» (від лат. «я завдам шкоди») запропонував В. Кеннеді у 1961 р. [19]. Упродовж десятиліть концепція ноцебо не була центральною темою медичних досліджень, що зумовлювало певний скепсис. Виникали проблеми з експериментальним моделюванням: вивчати ноцебо етично складніше, бо навмисне «створення» негативних симптомів в учасників досліджень є проблематичним із моральної точки зору. Хоча прямого «заперечення», як у випадку плацебо, майже не було, можна виділити кілька напрямів критики. Основними були сумніви у специфічності феномена; наголошувалося, що симптоми, приписані ноцебо, є проявами тривоги або інтерпретацією нормальних фізіологічних реакцій, а не зумовлені окремим психофізіологічним механізмом. Були також сумніви у можливості наукової перевірки. Зокрема, висловлювалася думка, що «негативні очікування» — це надто розмитий психологічний конструкт або ж ефекти, які складно відтворити у контрольованих умовах. До того ж до 1980–1990-х рр. більше уваги приділяли поліпшенню стану пацієнта, а не механізмам його погіршення через очікування.

У період 1990–2010-х рр. концепція стала прийматися повсюдно завдяки роботам, де було підтверджено роль ноцицептивних шляхів, тривоги та умовних рефлексів, а також холецистокініну в формуванні ноцебо-гіперчутливості [9]. Було продемонстровано роль очікувань як універсального психологічного механізму і за плацебо-, і за ноцебо-ефектів. Засвідчено, що інформація про побічні явища, зазначена в інструкціях до препаратів, сама собою може викликати ноцебо-реакції. Після цього скептицизм практично зник, і ноцебо стало поняттям, яке активно використовують у психофармакології, неврології, анестезіології та медичній комунікації.

Умовно нейробіологічні основи ноцебо-ефекту характеризуються як:

- *ефект «внутрішньої аптеки»*, оскільки організм має власні механізми знеболення й регуляції, які запускаються через очікування допомоги; у певному сенсі мовлячи «вмикає» внутрішню аптеку;
- *стресова реакція* є «двигуном» ноцебо, під час якої підвищується рівень кортизолу й адреналіну, м'язи стають напруженими, увага різко загострюється; ті самі сигнали, які в буденних умовах непомітні, раптом стають відчутними;
- *пам'ять і досвід*, оскільки мозок спирається на попередні переживання, і якщо колись певне втручання викликало біль чи дискомфорт, він може «передбачити» подібне заздалегідь, навіть якщо загрози немає.

Важливість цієї проблеми знайшла відображення в кінематографі. У фільмі «Ноцебо» (Ірландія, Велика Британія, Філіппіни, США, 2022 р.) показано, як психіка та переконання людини можуть посилювати або навпаки створювати відчуття хвороби, коли джерело страху чи загрози сприймається як реальне. Головна героїня, дизайнерка моди, починає страждати від дивних

симптомів після травматичної події та під впливом зовнішніх маніпулятивних факторів. Її тіло реагує на емоційні та когнітивні установки так, ніби небезпека цілком реальна, бо психологічні подразники, стрес і навіть уявлення буквально «перепрограмували» тілесні реакції.

Дослідження ефекту ноцебо має важливе значення для клінічної практики, оскільки неправильна подача інформації, некоректні припущення пацієнта або негативні очікування здатні знижувати ефективність терапії та формувати додаткові ризики.

Симптоматика, зумовлена ноцебо-ефектом

Ноцебо-ефект є результатом негативних очікувань, страху, тривоги та інших емоційно-когнітивних чинників, які призводять до нейробіологічних змін, що погіршують суб'єктивний і об'єктивний стан пацієнта [20]. На відміну від плацебо, яке здебільшого активує системи винагороди та ендогенної анальгезії, ефект ноцебо пов'язаний із запуском стрес-індукованих нейрохімічних каскадів, підвищенням ноцицептивної чутливості та активацією систем, що регулюють тривогу й емоційні реакції.

Ноцебо-ефект найсильніше проявляється там, де симптоми залежать від суб'єктивного сприйняття, тривоги та очікувань, а також у сферах, пов'язаних із побоюванням щодо побічних дій або особливою чутливістю до інформації про ризики [21–24].

Тривога та панічні стани. Негативні очікування здатні прямо викликати серцебиття, задишку, стискання у грудях, запаморочення. Це пов'язано із тим, що негативні очікування спричиняють активацію лімбічних структур, зокрема мигдалеподібного тіла, залученого до оцінювання загроз і формування реакції страху. При цьому активується симпатико-адреналова система, що призводить до підвищення рівнів адреналіну й норадреналіну. Зростає активність передньої поясної та островцевої кори, які відповідають за оцінювання загроз, передбачення болю та тілесних відчуттів. Негативні очікування знижують активність дорсолатеральної префронтальної кори, що відповідає за виконавчі функції, послаблюючи когнітивний контроль над тривогою. Тривога посилює больові відчуття через гальмування низхідних анальгетичних шляхів та активацію висхідних ноцицептивних сигналів.

Тривога не лише запускає ноцебо-ефект, але й підсилює його нейробіологічним шляхом. У механізмах виникнення ефекту ноцебо гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь відіграє вирішальну роль у регулюванні реакції на стрес та ініціює гормональну відповідь. Коли пацієнт очікує негативної дії або відчуває страх перед лікуванням, гіпоталамус вивільняє кортикореїн, який виробляється гіпоталамусом і стимулює передню частину гіпофізу, що вивільняє кортикотропін. У відповідь наднирники продукують кортизол, що посилює ноцицепцію, підвищуючи чутливість периферичних і центральних больових нейронів. Паралельно активується холецистокінінова система, яка відіграє центральну роль у виникненні ноцебо-індукованого болю та тривоги. Налоксон і антагоністи холецистокініну, як-от проглумід, частково блокують

ноцебо-анальгезію, що демонструє її чітке нейрохімічне підґрунтя. Одночасно знижується активність ендогенних анальгетичних систем (опіоїдних і канабіноїдних), що поглиблює негативні відчуття. Погіршуються когнітивні функції, що заважає раціональному оцінюванню симптомів.

Біль. Це найзначніша сфера дії ноцебо. Описаним вище способом негативні очікування активують центри страху та підсилюють больову чутливість, унаслідок чого підвищується рівень холецистокініну, який і підсилює біль. Людина очікує, що процедура буде болісною, і тому реально відчуває сильніший біль. Якщо пацієнтові сказати, що ін'єкція «буде болючою», інтенсивність болю може подвоїтися.

Побічні ефекти ліків. Це одна із найпоширеніших «зон» прояву ноцебо [22]. Люди можуть відчувати нудоту, головний біль, втому, запаморочення після ознайомлення зі списком побічних реакцій у інструкції до препарату. Особливо виразним є ефект ноцебо при застосуванні статинів, антидепресантів, знеболювальних та антигіпертензивних засобів.

Неврологічні та сенсорні прояви. Ноцебо-ефект часто проявляється у вигляді головного болю, запаморочення, парестезій (поколювання), суб'єктивного відчуття м'язової слабкості та шуму у вухах. Механізм полягає в тому, що мозок під впливом очікувань посилює звичайні тілесні сигнали та інтерпретує їх як ознаки небезпеки.

Травна система. Це одна із найчутливіших до ноцебо ділянок. У людей, які очікують небажаних ефектів, можуть виникати нудота, здуття живота, абдомінальні спазми або діарея. Це прояви роботи осі «мозок–кишечник», в якій емоційні й когнітивні фактори змінюють вегетативну регуляцію та моторику кишечника.

Негативні очікування або стрес. Вони можуть викликати тахікардію, перебої серцевого ритму, біль у грудях або відчуття нестачі повітря. Зазвичай такі симптоми не свідчать про патологію, а є результатом активації симпатичної нервової системи — природної стресової реакції, яку людина інтерпретує як «серцеву проблему».

Вакцинація. Однією із найбільш досліджених сфер прояву ноцебо-ефекту є вакцинація. Масштабні популяційні спостереження показують, що значна частка неспецифічних реакцій після щеплень (як-от слабкість, головний біль, біль у м'язах, нудота) зумовлена очікуванням побічних дій. У деяких дослідженнях до 70–80 % суб'єктивних небажаних реакцій класифікуються як ноцебо.

Алергічні та псевдоалергічні реакції. Ці прояви також можуть виникати під впливом очікувань. Наприклад, свербіж, почервоніння, стискання в горлі або задишка інколи з'являються у відповідь на речовину, яка об'єктивно не викликає алергії. Механізм таких реакцій пов'язаний з активацією симпатичної нервової системи та посиленням уваги до тілесних відчуттів.

Передопераційний страх. Негативні очікування чи страх перед операцією можуть посилювати біль після хірургічного втручання, провокувати нудоту після анестезії та підвищувати ризик стрес-індукованих ускладнень. Психологічні фактори суттєво впливають на післяопераційний стан пацієнта та сприйняття болю.

Ефекти плацебо та ноцебо: «боротьба очікувань» у мозку пацієнта

У клінічній практиці лікарі часто стикаються із тим, що одна й та сама процедура може приносити полегшення або погіршення тому самому пацієнтові. Цей феномен пояснюється взаємодією ефектів плацебо та ноцебо, оскільки обидва «працюють» на основі очікувань, але мають протилежну спрямованість (плацебо викликає позитивні зміни, а ноцебо — негативні) [22]. Їхня конкуренція в мозку пацієнта утворює складну нейробіологічну динаміку, що визначає не лише суб'єктивні відчуття, але й реальні фізіологічні процеси.

Взаємодія цих двох ефектів розгортається на хімічному, емоційному та когнітивному рівнях. Власне, сприйняття пацієнтом медичної інформації може зумовити домінування одного із цих механізмів, адже невміло подані попередження про побічну дію здатні активувати ноцебо-ефекти, тоді як емпатія, чіткість і впевненість медичного працівника переважно посилюють плацебо-ефекти.

Таким чином, ефекти плацебо та ноцебо — це не просто психологічні явища, а повноцінні нейробіологічні процеси, які конкурують між собою у просторі мозку. Їхній баланс визначає якість лікувальної взаємодії та ефективність терапії. Розуміння цієї конкуренції дозволяє клініцистам не лише мінімізувати ризики ноцебо, але й свідомо посилювати плацебо-ефекти, створюючи сприятливий контекст для одужання.

Постає запитання: «Чому наш мозок віддає перевагу ноцебо, і як наука пояснює цю асиметрію?». Мозок людини — орган, який не стільки реагує на обставини, скільки постійно їх передбачає. У нервовій системі людини закладено давній еволюційний принцип: «краще помилитися у бік небезпеки, ніж пропустити загрозу». Саме тому негативні очікування, як-от ноцебо-ефекти, часто виявляються сильнішими за позитивні, або плацебо-ефекти. Із точки зору нейронауки, це один із найпереконливіших прикладів того, як еволюція, нейрохімія та ментальні моделі інтегруються в єдину систему прогнозування.

Щоб зрозуміти «силу» ноцебо, варто розглянути взаємодію двох нейробіологічних систем: винагороди та загрози. Позитивні очікування активують ендогенні опіоїди та дофамін, які приглушують біль, знижують тривогу й створюють відчуття контролю — саме вони лежать в основі плацебо-ефектів. Водночас старші еволюційно механізми загрози продукують кортизол, адреналін та холецистокінін, який, за словами Ф. Бенедетті, є «біохімічним серцем ноцебо» [9]. Ці речовини посилюють тривогу, загострюють біль, активують мигдалину та перетворюють будь-яке негативне очікування на тілесний досвід.

Ці системи сформувалися під тиском еволюції: непомічена небезпека могла бути фатальною, тому мозок виробив надчутливість до всіх сигналів загрози [26]. Тож ноцебо — це не збій, а вбудований механізм безпеки. Плацебо ж — бонус, побічний ефект нашої здатності очікувати. Проте ноцебо — фундаментальний захисний механізм, що з'явився завдовго до раціонального мислення. Саме тому сучасній людині важливо навчитися керувати очікуваннями: мозок досі «живе в дикому світі», хоча ми давно покинули джунглі. Майже в усіх моделях — від нейрохімічних

механізмів до теорій прогнозування — повторюється одна ідея: мозок створений для виживання, а не для щастя [27].

Практичні стратегії оптимізації ефектів очікування

Плацебо- та ноцебо-ефекти — це складні багатокомпонентні явища, розуміння яких відкриває нові можливості для підвищення ефективності лікування, мінімізації побічних реакцій і поліпшення якості клінічної комунікації що робить їх ключовим елементом сучасної персоналізованої медицини. Їхній вплив можна цілеспрямовано модулювати, знижуючи ризик ноцебо та посилюючи лікувальний потенціал позитивного очікування. У клінічній практиці будь-які стратегії модуляції очікувань мають відповідати принципам автономії, правдивості та інформованої згоди [9, 22].

Етична дилема полягає в тому, що плацебо можна посилювати через позитивне очікування, але надмірне «оптимістичне повідомлення» або приховування ризиків суперечить професійним нормам. Прозорість і правдивість дозволяють використовувати «відкриті плацебо», коли пацієнт знає, що препарат не містить активної речовини, але правильне пояснення механізму дії все одно викликає клінічний ефект. Інформація про побічні реакції має подаватися так, щоб не створювати надмірного негативного очікування, зокрема через озвучування реальних ризиків у зрозумілому форматі, що знижує катастрофізацію та тривожні очікування.

Позитивні формулювання мають бути науково коректними («цей препарат допомагає більшості пацієнтів»), але не маніпулятивними («цей препарат точно вилікує вас»). Професійність і впевненість медперсоналу підсвідомо інтерпретуються як сигнал ефективності лікування. Активна участь пацієнта, спільне прийняття рішень та відстеження прогресу формують позитивне підкріплення, підсилюючи ефекти терапії на рівні мотиваційних і нейрохімічних систем, зокрема дофамінової системи винагороди.

Особливо важливі ефекти плацебо та ноцебо в неврології та психіатрії, де лікування відбувається в унікальному терапевтичному полі, а межа між біологічним і психологічним стає проникною. У цих випадках об'єктом лікування часто є сам мозок, який формує очікування, інтерпретує симптоми та надає їм сенс. Плацебо та ноцебо можуть суттєво модифікувати перебіг хвороб і впливати на ефективність терапії [12].

У неврології позитивні очікування здатні активувати ті самі нейронні системи, що й медикаментозне лікування [9]. Класичний приклад — хвороба Паркінсона, де плацебо може стимулювати вивільнення дофаміну в стріатумі, тимчасово поліпшуючи моторні симптоми без активної речовини. Тому медична комунікація, структура лікування та загальна терапевтична атмосфера набувають прямого патофізіологічного значення.

Пацієнти із неврологічними розладами часто перебувають у стані підвищеної сенсорної та вегетативної вразливості. Хронічний біль, запаморочення, порушення руху

або чутливості можуть підсилювати тривогу та формувати негативні очікування. Необережне інформування чи песимістичний прогноз здатні ініціювати погіршення симптомів, що зумовлене не прогресуванням хвороби, а дією очікувань [22]. Тому передбачуваність лікування, повторюваність терапевтичних ритуалів і сенсорна безпека є ключовими умовами стабілізації стану нервової системи.

У психіатрії значення терапевтичного контексту є ще більш вираженим, оскільки симптоми багатьох розладів пов'язані зі способом інтерпретації реальності, тілесних відчуттів і соціальних сигналів. Депресія, тривожні розлади та посттравматичний стрес розгортаються у просторі смислів і переконань, роблячи пацієнта особливо чутливим до слів, інтонацій і невербальних сигналів лікаря [28]. У таких умовах довірливий терапевтичний зв'язок може мати ефект, зіставний або навіть більший за фармакологічну дію препаратів.

Психоосвіта потребує обережності: надмірне наголошення на хронічності, «біологічній несправності» чи неминучості рецидивів може формувати стійкі ноцебо-очікування та негативні стереотипи [29]. Дослідження у сфері лікування депресії показують, що переконання пацієнта щодо дії препаратів істотно впливають на результат незалежно від фармакологічної активності [30].

Особливо уразливими є особи із тривожними, дисоціативними та соматоформними розладами. Навіть ненавмисні припущення або невербальні сигнали лікаря можуть викликати нові або закріпити наявні симптоми [31]. Водночас така сугестивність створює можливість підтримки позитивних очікувань без обману та маніпуляції.

Центральною спільною рисою неврологічних і психіатричних розладів є відчуття контролю. Залучення пацієнта до прийняття рішень, пояснення логіки лікування та прогнозованість дій знижують тривогу, мінімізують ноцебо-ефекти і підвищують прихильність до терапії [28]. Терапевтичний альянс перестає бути «додатком» до лікування і стає його структурною основою.

Висновки

У неврології та психіатрії плацебо- й ноцебо-ефекти не є другорядними феноменами, а відображають глибоку взаємодію мозку, тіла і сенсу. Етичне управління очікуваннями, уважна комунікація та стабільний терапевтичний контекст дозволяють не лише підвищити ефективність лікування, але й зменшити страждання пацієнтів, яке часто спричинене не самою хворобою, а страхом перед нею.

Розуміння цих процесів відкриває нові можливості для оптимізації лікування, мінімізації небажаних реакцій та поліпшення якості клінічної комунікації. Дослідження плацебо- та ноцебо-ефектів є невід'ємною частиною доказової медицини, оскільки дозволяє відокремлювати реальний терапевтичний ефект від психологічного впливу й будувати більш уважну та етично виважену взаємодію із пацієнтами.

Список літератури знаходиться в редакції