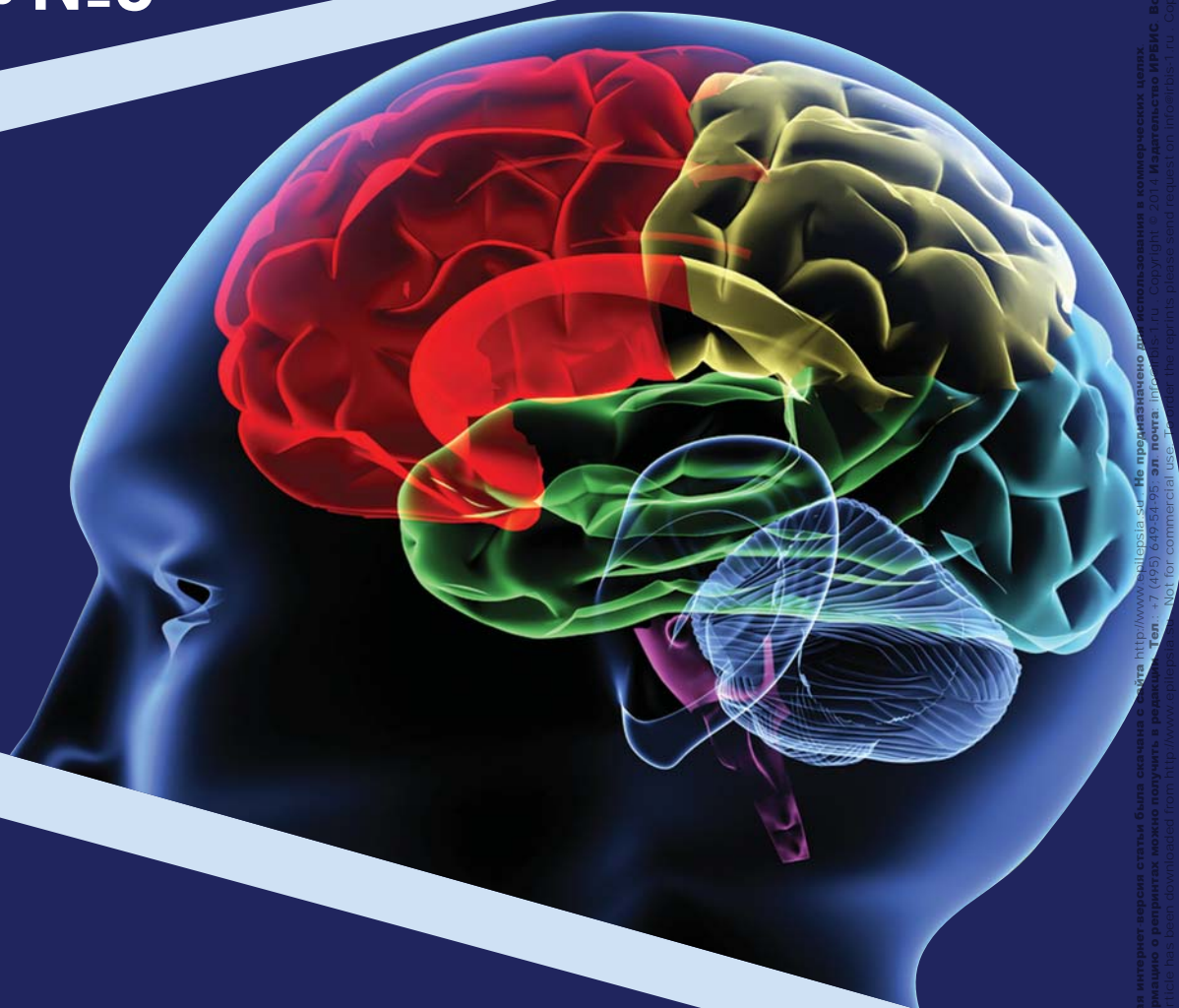


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №3



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ЭФФЕКТ ПЛАЦЕБО И ЭПИЛЕПСИЯ

Давыдов О.С.

ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, г. Москва

Пример из истории. В 1796 г. доктор Элиша Перкинс запатентовал металлический трактор, который назвал своим именем – «трактор Перкинса». Данное лечебное устройство состояло из двух больших, похожих на учительские указки, металлических желтых, из «секретного» сплава металла, палочек. Механизм действия данного трактора, как предполагалось, был основан на гальванизме, или «животном электричестве». Для достижения лечебного эффекта необходимо было водить трактором вдоль туловища и конечностей пациента в течение некоторого времени. В контексте лечения эпилепсии представляется интересным описание пациента, сделанное доктором Перкинсом в 1798 г. Он описал клинический случай чудесного излечения своим методом молодого человека с эпилепсией, когда на фоне применения трактора было зафиксировано полное прекращение серии приступов. При этом обычно у данного пациента эта серия составляла от 12 до 20 приступов, а длительность ее была не менее 6-8 ч. В дальнейшем, доктор Перкинс приложил массу усилий, продвигая свой метод и задокументировал около 5 тыс. успешно пролеченных пациентов с различными заболеваниями, такими как ревматизм, плеврит, подагра и другие заболевания. Известно, что даже президент США Джордж Вашингтон лечился трактором Перкинса. Вероятно, данный метод просуществовал бы достаточно долго, если бы в 1800 г. доктор Джон Хайгарт не опубликовал исследование, где сравнивал эффективность оригинального и дорогостоящего металлического трактора Перкинса с его копией, сделанной из дерева – результаты лечения оказались абсолютно идентичными. Сегодня очевидно, что доктор Хайгарт провел сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности трактора Перкинса и, вероятно, сам не подозревая об этом, использовал деревянный трактор в качестве плацебо, а плацебо-эффект – в качестве доказательства неэффективности метода Перкинса [1-3].

Терминология. Термин «плацебо» вошел в медицинский лексикон сравнительно недавно, лишь в начале 20 века. В переводе с латыни слово означает

«нравиться» или «удовлетворять» страждущего (от лат. *placere* – нравлюсь). Одним из наиболее признанных определений «плацебо» является определение, данное А. Shapiro [4]: «Плацебо – любой компонент лечения, который намеренно используется ввиду его неспецифического, психологического или психофизиологического действия или который используют ради его ожидаемого, но неизвестного больному и врачу, направленного неспецифического влияния на больного, симптом или болезнь». В контексте фармакотерапии плацебо – это лекарственные формы без специфического фармакологического (физико-химического) действия. От плацебо следует отличать плацебо-эффект, который может возникнуть или не возникнуть в ответ на применение плацебо, может быть положительным или отрицательным. Плацебо-эффектом может обладать любое клиническое вмешательство, включающее применение слов, диагностических и лечебных манипуляций, лекарственных препаратов, аппаратных и хирургических методов лечения [5].

Нейробиология плацебо-эффекта. В последние годы был опубликован ряд исследований, позволяющих идентифицировать различные нейротрансмиттерные системы, участвующие в реализации эффекта плацебо. Большинство современных данных получено на моделях различных болевых синдромов. Первоначально была показана роль системы эндогенных опиоидов и холецистокинина на примере плацебо-анальгезии. На сегодня общепризнано, что реализация плацебо-эффекта происходит как через опиоидные системы, если эффект вызывается посредством сильных ожиданий, так и через неопиоидные [6].

Из неопиоидных нейротрансмиттерных систем в последнее время изучаются серотонинергические и дофаминергические. Так, исследование у здоровых добровольцев с использованием позитронно-эмиссионной томографии и меченного радиофармацевтического препарата раклоприда, агониста дофаминовых рецепторов 2-го и 3-го типов, показало, что внутривенное введение плацебо повышает выброс дофамина в базальных ганглиях [7].

С помощью современных методов нейровизуализации определены специфические зоны мозга, отвечающие за реализацию эффекта плацебо в случае плацебо-анальгезии. Было выявлено статистически значимое взаимосвязанное изменение активности нейронов ростральной передней цингулярной коры головного мозга, нижних отделов моста и продолговатого мозга, позволяющее предположить, что путь, проходящий через данные структуры, задействован в формировании такого сложного когнитивного феномена, как плацебо-анальгезия [8].

Плацебо-эффект в клинических исследованиях при неврологических заболеваниях. В клинических исследованиях плацебо-эффект определяют как часть терапевтического ответа, не связанного со свойствами активного вещества (субстанции). Благодаря мощному развитию индустрии клинических исследований и повсеместному внедрению доказательной медицины получены данные об эффективности плацебо в контролируемых клинических исследованиях при самых разных неврологических заболеваниях. Наиболее высокий процент пациентов, отвечавших на терапию плацебо, отмечался в клинических исследованиях при депрессии и составил 68%, а в ряде случаев он был даже выше. При купировании приступа мигрени эффект плацебо достигал 46%; не менее мощный ответ, до 45%, был зарегистрирован при фибромиалгии. Эффективность плацебо в клинических исследованиях при болях в нижней части спины составила до 41%, а при паркинсонизме и рассеянном склерозе – до 30-35%. При невропатической боли плацебо-эффект достигал 20% в исследованиях болевой диабетической полиневропатии и 11% – при постгерпетической невралгии [9].

Плацебо-эффект в клинических исследованиях при эпилепсии. Огромное количество плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных для доказательства эффективности и безопасности ПЭП последнего поколения, обеспечило широкие возможности изучения эффекта плацебо при эпилепсии. Так, мета-анализ 28 плацебо-контролируемых исследований шести современных ПЭП (габапентин, ламотриджин, тиагабин, топирамат, вигабатрин и зонисамид), проводившихся у пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией, показал, что у 0-18% пациентов получавших плацебо, отмечено снижение частоты приступов на 50 и более процентов [10]. Данный, стандартный для клинических исследований показатель – уменьшение частоты приступов на 50 и более процентов – использовался в опубликованном обзоре шести крупных мета-анализов клинических исследований препаратов для лечения эпилепсии, включенных в Кокрейновскую базу данных. Указанный обзор подтвердил, что у 9,3-16,6% пациентов, рандомизированных в группу плацебо, было зарегистрировано улучшение [11]. Совсем недавно был опубликован мета-анализ

54 исследований, куда вошли более 11 тыс. детей и взрослых с рефрактерной парциальной эпилепсией. У 6% пациентов отмечена эффективность плацебо в виде полного исчезновения приступов, а у 21% пациентов – в виде урежения частоты приступов на 50 и более процентов [12].

Еще один мета-анализ, включавший 27 исследований и 11 ПЭП (эсликарбазепин, лакосамид, леветирacetам, лосигамон, прегабалин, ремасемид, ретигабин, тиагабин, топирамат, вигабатрин и зонисамид) у пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией выявил, что суммарный положительный ответ на плацебо равен 12,5% [13].

На момент написания настоящей статьи в июне 2014 г. в международном журнале «Эпилепсия» были опубликованы результаты двойного слепого, рандомизированного плацебо-контролируемого исследования новой лекарственной формы прегабалина (Лирики) у пациентов с резистентной парциальной эпилепсией. Новая форма препарата – прегабалин, контролируемого высвобождения, – была специально разработана компанией «Пфайзер» для однократного дозирования. В данном исследовании, несмотря на то, что прегабалин был эффективен, не было показано статистически достоверной разницы между эффективностью (уменьшение числа парциальных приступов) препарата и плацебо. Авторы исследования видят причину этого в усиленном плацебо-ответе, который составил 35,8%. Принимая во внимание результаты мета-анализов, описанных выше, показатель плацебо-ответа почти в два раза превышает обычный показатель. С другой стороны, в ряде других исследований, в т.ч. при фибромиалгии и постгерпетической невралгии, прегабалин конт. высв. был достоверно эффективнее плацебо и является на сегодняшний день многообещающим продуктом.

Факторы, определяющие плацебо-ответ. Сегодня все больше данных накапливается о тех факторах, которые играют значимую роль в возникновении положительного плацебо-ответа. Так, например, было доказано, что вербально индуцированное ожидание уменьшения боли приводит к активации как опиоидных, так и неопиоидных систем мозга и играет ключевую роль в возникновении плацебо-эффекта. В другом недавнем исследовании показано, что прием плацебо повышает порог боли у мужчин, но не у женщин [16].

Некоторые исследователи подчеркивают роль контекста врачебной консультации. Так, лечение с применением только плацебо у врача, уверенного в диагнозе и терапевтической тактике, уже через неделю приводило к снижению интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале на 1,8 балла у пациентов с болью в спине. В то же время, аналогичная плацебо-терапия в сходной группе пациентов не приводила к значимому уменьшению интенсивности боли, если врач демонстрировал сомнения в пра-

вильности диагноза и в выборе лечебной тактики [17].

Ряд интересных исследований проводился с применением метода скрытой инъекции, медицинского вмешательства, при котором введение лекарственного вещества производится через заранее установленный внутривенный катетер специальным аппаратом через равные промежутки времени. Данным способом исследовалась эффективность ряда общеизвестных анальгетиков, таких как метамизол, кеторолак, трамадол и бупренорфин в купировании послеоперационной боли. Результаты оценивались по визуально-аналоговой шкале. Оказалось, что эффективность купирования боли для всех указанных препаратов с применением метода скрытой инъекции достоверно ниже, чем с применением открытой инъекции, когда данную манипуляцию проводил медицинский персонал. Авторы делают вывод о том, что неспецифический эффект плацебо повышает эффективность фармакотерапии [18].

В контексте неспецифического плацебо-эффекта представляются интересными данные, полученные вышеупомянутым A. Shapiro и его последователями еще 30-40 лет назад. Было показано, что в субъективном восприятии эффективности фармакотерапии имеет значение ряд факторов, связанных со свойствами предлагаемого препарата или способа лечения. Так, более эффективными воспринимаются таблетки большего размера. Из форм выпуска более эффективными, по сравнению с таблетками, воспринимаются капсулы. Имеет значение также и режим дозирования: было показано, что 4-разовое дозирование субъективно оценивается более эффективным, чем 1- и 2-разовое. Внутримышечный и затем внутривенный способы введения препаратов повышают восприятие эффективности лечения. Хирургические способы лечения всегда субъективно более эффективны, чем терапевтические. Было проведено несколько исследований, где сделана попытка оценить влияние цвета таблеток или капсул на их субъективную эффективность. Результаты этих исследований несколько различаются, однако на сегодняшний день общепринятым является мнение о том, что в порядке возрастания субъективной эффективности цвета таблеток располагаются следующим образом: белый, желтый, красный, голубой. Интересными представляются данные о влиянии бренда препарата на успех анальгетической терапии. Так, в исследовании, где принимали участие 833 пациентки с неспецифической головной болью, плацебо, в упаковке известного участника исследования бренда, оказалось более эффективным в купировании приступа головной боли, чем комбинированный препарат на основе ацетилсалициловой кислоты, упакованный

в белую картонную пачку с надписью анальгетик. Максимальный, по возможности, учет всех вышеприведенных фактов, высоковероятно приведет к повышению успеха терапии [3,4,5,19].

Специфические факторы, определяющие положительный плацебо-ответ при эпилепсии. На основе мета-анализа трех плацебо-контролируемых исследований нового антиконвульсанта лакосамида были выделены факторы, которые определяют положительный плацебо-ответ при эпилепсии. Вероятность положительного плацебо-ответа повышается с возрастом, то есть чем старше возраст, в котором было назначено плацебо, тем у пациента выше шансы на положительный ответ. Если возраст при постановке диагноза эпилепсии составляет 5 лет или моложе (в отличие от возраста 6-20 лет), то это также повышает вероятность положительного ответа на плацебо. Выделено еще три фактора, в большей степени взаимосвязанных с тяжестью и курательностью заболевания, которые также приводят к позитивным сдвигам на фоне приема плацебо. Это наличие в анамнезе предшествующего приема не более чем 1-3 ПЭП (в отличие от 7 и более ПЭП, когда вероятность положительного плацебо-ответа минимальна), частота приступов – пять и менее в месяц (в отличие от 10 и более приступов) и отсутствие в анамнезе указания на хирургическое лечение эпилепсии [20].

Кроме того, недавно были опубликованы данные о том, что у детей и подростков с эпилепсией плацебо-эффект почти в 2 раза выше, по сравнению со взрослыми пациентами (16,6% vs 9,3% [11]; 19% vs 9,9% [14]). У пациентов из стран Юго-Восточной Азии (Япония, Корея, Китай, Тайвань и др.) плацебо-эффект выше, чем у европейцев и американцев и варьирует в диапазоне 6,7-39,9% (в среднем 18,9%) для азиатов и в диапазоне 0-29,9% (в среднем 13,2%) для европейцев. Данное заключение было сделано на основе анализа 32 исследований пяти современных ПЭП, где 2363 пациента с эпилепсией получали плацебо [15].

Заключение. Таким образом, положительный ответ на прием плацебо характерен для многих неврологических заболеваний. И хотя самый высокий процент плацебо-ответа отмечается при депрессии, тем не менее, он имеет значение и при эпилепсии, составляя до 20-30% больных, получавших плацебо в клинических исследованиях. На сегодняшний день становится все более очевидным, что использование положительного плацебо-эффекта для усиления терапевтического ответа применимо в клинической практике, а положительный контекст при назначении активного лечения важен для успеха терапии неврологических заболеваний и, в частности, эпилепсии.

Литература:

1. Perkins B.D. The Influence of Metallic Tractors on the Human Body, in removing various painful inflammatory diseases, such as rheumatism, pleurisy, some gouty affections, &c. &c.: Lately discovered by Dr. Perkins, of North America, and demonstrated in a series of experiments and observations, by professors Meigs, Woodward, Rogers, &c. &c.: by which the importance of the discovery is fully ascertained, and a new field of enquiry opened in the modern science of galvanism, or, animal electricity. 1798; Printed for J. Johnson and Ogilvy and Son, London; Reprint: ECCO (Eighteenth Century Collections Online) Print Editions 2011, LaVergne, Tennessee.
2. Haygarth J. Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body; exemplified by fictitious tractors, and epidemical convulsions. Read to the literary and philosophical society of bath. 1800; Bath, Cruttwell; Reprint: ECCO [Eighteenth Century Collections Online] Print Editions 2011, LaVergne, Tennessee.
3. <https://www.placeboeffect.com>.
4. Shapiro A. The placebo effect. In: Principles of Psychopharmacology. N.Y. 1978; 441-459.
5. Лалин И.П. Плацебо и терапия. СПб. 2000; 8-12, 46-49.
6. Amanzio M., Pollo A., Maggi G., Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. Pain. 2001 Feb; 15; 90 (3): 205-15.
7. Haltia L.T., Rinne J.O., Helin S., Parkkola R., Nagren K., Kaasinen V. Effects of intravenous placebo with glucose expectation on human basal ganglia dopaminergic function. Synapse. 2008; 62 (9): 682-8.
8. Petrovic P., Kalso E., Petersson K.M., Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-imaging a shared neuronal network. Science. 2002 Mar 1; 295 (5560): 1737-40.
9. Murray D., Stoessl A.J. Mechanisms and therapeutic implications of the placebo effect in neurological and psychiatric conditions, Pharmacol. Ther. 2013 Dec; 140 (3): 306-18.
10. Marson A.G., Kadir Z.A., Chadwick D.W. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. BMJ. 1996 Nov 9; 313 (7066): 1169-74.
11. Burneo J.G., Montori V.M., Faught E. Magnitude of the placebo effect in randomized trials of antiepileptic agents. Epilepsy Behav. 2002; 3: 532-4.
12. Beyenburg S., Stavem K., Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2010; 51: 7-26.
13. Guekht A.B., Korczyn A.D., Bondareva I.B., Gusev E.I. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. Epilepsy Behav. 2010; 17: 64-9.
14. Rheims S., Cucherat M., Arzimanoglou A., Ryvlin P. Greater response to placebo in children than in adults: a systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. PLoS Med. 2008 Aug 12; 5 (8): e166.
15. Tachibana Y., Narukawa M. Investigation of influencing factors on higher placebo response in East Asian versus Western clinical trials for partial epilepsy: a meta-analysis. Clin Drug Investig. 2013 May; 33 (5): 315-24.
16. Pollo A., Benedetti F. The placebo response: neurobiological and clinical issues of neurological relevance. Prog Brain Res. 2009; 175: 283-94.
17. Thomas K.B. General practice consultations: is there any point in being positive? Br Med J. 1987; 294: 1200-1202.
18. Amanzio M., Pollo A., Maggi G., Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. Pain. 2001 Feb 15; 90 (3): 205-15.
19. Branthwaite A., Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 May 16; 282 (6276): 1576-8.
20. Schmidt D., Beyenburg S., D'Souza J., Stavem K. Clinical features associated with placebo response in refractory focal epilepsy. Epilepsy Behav. 2013; 27: 393-398.
21. French J., Brandt C., Friedman D., Biton V., Knapp L., Pitman V., Chew M., Dubrava S., Posner H.B. Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia. 2014 Jun 24. doi: 10.1111/epi.12690. [Epub ahead of print].
22. Arnold L.M., Arsenault P., Huffman C., Patrick J.L., Messig M., Chew M.L., Sanin L., Scavone J.M., Pauer L., Clair A.G. Once-daily controlled-release pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia: a Phase III, double-blind, randomized withdrawal, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin. 2014 May 27; 1-35.
23. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=pregabalin+CR&Search=Search>.