

הרפואה

עתון ההסתדרות הרפואית בישראל

המנכ"ל: י' רוזנברג (עורך ראשי); י' שינפלד (סגן עורך); א' אליה, ד' בוסקילה, ש' בלס, מ' ברנט, נ' גדות, א' הלוי, י' הלוי, ד' הנדל, א' וסלפיש, ס' חצ'יק, ח' טבנקין, י' יודפת, י' כהן, פ' לביא, ע' לוי, ח' מוניץ, א' סהר, א' ענתבי, א' פורסט, י' פינקלשטיין, מ' פינר, ש' פלדמן, מ' קראוס, ח' קשת, מ' רבאן, ש' ריגלר, ש' רייס, פ' שורצמן, י' שמר, י' שנקר.

February 1, 1996

י"א בשבט, תשנ"ו

במת המערכת

אפקט האינבו ברפואה — בשדה הטיפול ובמחקר המבוקר

ל אחרונה ראו אור בספרות הרפואית מספר מאמרים ובמות מערכת המנסים להעריך מחדש את התפקיד של האינבו במחקר המבוקר ובתהליך הריפוי. בסקירה זו ננסה להביא את עיקרי הממצאים בצורה תמציתית, כפי שהם מוצגים היום בספרות רפואית העדכנית. מבחינה היסטורית המלה placebo (אינבו) נגזרת מהשורש הלאטיני "placere" שמשמעותו לרצות ולהנעים. כבר מתחילת ימי הביניים (מאה 14 לערך) אנו פוגשים את המושג אינבו כתחליף לתרופה או טיפול אמיתי, כשמטרתו לרצות את החולה [1]. עם זאת חשוב להדגיש, שבתקופות קדומות אלו גם "הטיפולים האמיתיים" (בניגוד לאינבו!) היו למעשה בעצם תכשירי אינבו.

כשמעיינים ברשימת הטיפולים והתרופות של גאלנוס, מגלים מאות רבות של טיפולים ותרופות, שערך האמיתי היה קלוש ביותר. חלק מטיפולים אלה אף גרמו להשחתה ונוק בגופו ובנפשו של החולה. עם זאת חלק ניכר מהחולים השתפרו ואף החלימו. אנו מודעים כיום לכך, ש"ההחלמה" שנגזרה מטיפולים בלתי-סגוליים אלה מהווה למעשה הוכחה איתנה וארוכת שנים לאפקט האינבו.

התייחסותו של אוסלר לנושא בספרו Aequanimitas [2] ממצה היטב את חשיבותו של אפקט האינבו. אוסלר מעריך, שמקצוע הרפואה הקדמוני השתמר והתקיים הודות לאפקט האינבו, שתרם לשיפור והחלמה בהעדר טיפולים סגוליים ויעילים ממשיים לאורך מרבית ההיסטוריה ארוכת השנים.

מושג האינבו הצטמצם והתמקד במהלך המאה האחרונה עם התפתחות והתקדמות הרפואה והפארמאקולוגיה המודרנית. המושג

המודרני של אינבו מתייחס במהותו לתרופה חסרת פעילות המשמשת כבקורת מחקרית לטיפול תרופתי סגולי ויעיל במחלה מסוימת. השימוש באינבו כבקרה מאפשר למעשה למדוד ולהעריך את יעילות פעולת התרופה האמיתית.

עם זאת, מחקרים מרובים המחישו את הרווח הטמון באפקט האינבו לחקוק ולהגביר את ההשפעה של תרופות סגוליות הפעילות במצבים חולניים מרובים ומגוונים. פרנק [3] מציין, שמחקרים כפול-סמיות רבים כמשככי כאבים שונים מדגימים שלאפקט האינבו יכולה להיות יעילות המגיעה עד 60% מזו של התרופה הסגולית, אליה הוא מושווה. בשנות ה-50 וה-60 של המאה הנוכחית אף נטבע המונח של "מגיבי אינבו", דהיינו, חולים בעלי דפוס אישיותי סגולי המייחדם כמגיבים בצורה מרבית לאינבו. מחקרים במישור פסיכולוגי, שבהם נבדק מונח זה, לא העלו מימצאים התומכים "באישיות סגולית מגיבה לאינבו". בסקירתם של שפירו ומוריס [4] אנו נתקלים בהרחבה מחודשת במושג האינבו. שם מוגדר האינבו כ"טיפול או חלק ממנו המיועד להשפעה בלתי-סגולית, פסיכולוגית ופסיכופיזיולוגית..."

כרופאים מושכלים אנו ערים כיום לעובדה, שגם טיפולים סגוליים ויעילים פועלים לא במעט בזכות אפקט האינבו.

יישומים מעשיים של המושג אינבו

מסקירת הספרות עולה אפוא, כי במושג אינבו משתמשים היום בשני הקשרים מרכזיים: האחד מתייחס לחלק הלא-סגולי בתהליך הריפוי והשני לחלק מהשיטה המקובלת להערכת אפקט תרופתי סגולי.

תהליך הריפוי כולל בעצם שלושה מרכיבים בסיסיים:

א' המהלך הטיפולי של המחלה, דהיינו, יכולת ההתגוננות וההחלמה של גופנו והמערכת החיסונית, תהליך הדלקה וכו'.

ב' ההשפעה של גורמים בלתי סגוליים דוגמת התכונות האישיותיות של הרופא, המעמד בו מתרחש הטיפול וכד'.

ג' ההשפעה הסגולית של הטיפול הרפואי גופו.

אפקט האינבו והתהליך של מתן הסכמה מדעת לטיפול, מהווים חלק אינטגרלי ובלתי נפרד מאותם גורמים בלתי-סגוליים.

השימוש באינבו ברפואה מתרחש בשני מישורים נפרדים:

א' מתן אינבו כחלק מטיפול ומתוך מגמה שהחולה ייחנה ובמידה הקרבת מהרכיב של ההשפעה הלא-סגולית.

ב' אינבו במסגרת המחקר הרפואי והמיועד לסייע לאמוד את ההשפעה של טיפולים סגוליים.

המתווה המחקרי הטיפולי הוא מתן טיפול פעיל וסגולי אקראי וכפול-סמיות לקבוצה אחת מול מתן אינבו בלתי פעיל לקבוצה בקרה. מתווה מחקרי קלאסי זה המהווה את עמוד התווך המשמעותי של הצלחת מדעי הרפואה במהלך העשורים האחרונים, מיועד להעריך באובייקטיביות הקרבת את ההשפעה הסגולית של טיפול פעיל, תוך ניסיון לצמצם ולבטל ככל האפשר את החלק של ההשפעה הבלתי-סגולית. עם זאת, חשוב להכיר בעובדה, ששלושת הרכיבים של תהליך הריפוי (מהלך טיבעי, השפעה בלתי-סגולית

בכדי להמחיש את הבעייתיות כמערכת גומלין כזו נציג דוגמות ספורות של מחקרים המכוונים להשפעת האינבו על טיפולים סגוליים. רוס וחב' [8] בחנו את ההשפעה מעוררת עילון של אמפטאמינים בחולים, שנטלו תרופה פעילה בטבלית מול אינבו בקבוצת חולים נוספת שנטלו טבלית מוסווית במין מול מין בלבד. למרות שהחולים שטופלו בטבליות הדגומו ערכים ממוצעים גבוהים יותר ברמת העילון, לא נתגלה הבדל מהותי ברמת ההשפעה הסגולית, חשוב לציין, שמרכיבים בלתי-סגוליים אחרים לא בוקרו ולא בודדו במידה הולמת דיה במחקר זה.

בעבודתם של סקובלנד וחב' [9] נבחנה ההשפעה משככת הכאבים על פאראצטמול מול אינבו בנשים לאחר לידה. בשלב השני ומידית לאחר המתווה הראשוני, הושווה הפאראצטמול לנפרוקסן. בניסוי הקליני הראשון השיג פאראצטמול ערכים אנלגטיים נמוכים מזה שבשני, כשמקור ההבדל מוסבר בכך, שבניסוי הראשון ידעו הנבדקות וייתכן שנטלו אינבו.

קצרה היריעה לתאר ולהרחיב את ההשפעה הרבי-גונית והרבי-כיוונית של אפקט האינבו על הטיפול הסגולי. חשוב רק להזכיר את העובדה, שאפקט האינבו מקבל חשיבות, מרבית דווקא באחם תחומים, שבהם מהות הטיפול הנחשב כסגולי אינה כה בהירה ומובנת כמו בתחום הפסיכותרפיה ובמישורים אחרים בתחום הפסיכיאטריה, טיפולים לא שיגרתיים ככאבים וכד'. בתחומים אלה למשתנים הלא-סגוליים (מקום הטיפול, אישיות המטפל, איכות הקשר הטיפולי ועוד) משקל הנראה כמכריע, כשבשיטות מחקר אמידות קיים עדיין קושי להעריך ולאמוד אותם [10, 11].

הקשיים שפורטו ובמיוחד הגורמים הקשורים לביטול הסמיות שהיא יסוד מרכזי במתווה מחקרי האינבו, הביאו אף חוקרים מסוימים להעלות ספקות לגבי קיום תנאי זה בניסיונות קליניים והצעה מתודולוגית של "אינבו יעיל" חומר חסר פעילות סגולית, אך בעל השפעות לוואי המזכירות את החומר הפעיל [12]. סוגיה נוספת שמעלים חוקרים אלה היא אתית, האם מוצדק לערוך ניסויים קליניים בחולים קשה כרוניים באינבו או שמא מוצדק מבחינה אתית ומוסרית לאפשר במחקרים בחולים כאלה בקבוצת הבקרה שימוש בחומר פעיל במקום אינבו אינרטי [12].

בסקירה קצרה זו נבחנו הגדרות ומושג "אפקט האינבו" וגילגוליו. מעבר לערכו ההיסטורי העצום ששמר את מקצוע הרפואה עד לעידן המודרני, הרי שלאינבו או למיכלול ההשפעות הלא-סגוליות בטיפול, משקל רב-ערך, גם ברפואה המודרנית בת ימינו הן במישור הטיפול היום-יומי והן בעולם המחקר.

בסקירתם של קליזנר וחב' [7] מודגשת החשיבות העצומה שבמערכת יחסי הגומלין המורכבת והנפתלת שבין הרכיבים הסגוליים והבלתי-סגוליים והקושי המחקרי הרב להעריך את התרומות הייחודיות של כל רכיב לגופו ואת מערכת יחסי-הגומלין ההדדית. המסקנה המתחייבת היא, שבכל תכנון מתווה מחקרי דרושה תשומת לב מעמיקה לתנאים מיטביים בהם ימוצה האפקט הטיפולי במידה מרבית. בנוסף חשוב להקפיד על המינון, התיזמון ודרך המתן של הטיפול ולא להתעלם מהשפעות הלוואי של המרכיב הלא-סגולי, דהיינו, הפארמאקולוגיה של האינבו עצמו. גם תוצאות הטיפול מחייבות גישות מדידה יעילות ומעשיות תוך השוואת טיפולים שונים אחד למשנהו בתנאים מיטביים תוך בידוד

והסגולית עצמה) נמצאים ביחסי-גומלין מורכבים ובתלות הדדית משמעותית [5].

בכדי לאמוד את מערכות יחסי-הגומלין שבין הרכיבים הסגוליים והבלתי-סגוליים שבטיפול, אנו נוקטים מתווה האינבו מאוזן, דהיינו, ע"י השוואת שני מצבי טיפול השונים ברכיב בלתי-סגולי אחד בלבד, כשההבדל בין תוצאות שני המצבים יאמוד את ההשפעה הבלתי-סגולית הנחקרת.

מחקר ראשוני במתווה זה נערך בשנת 1953 ע"י Weid [6], שבדק את השפעת מתן טיפול הורמוני עם סוגסטיה חיובית וספקנית בהתאם. Kleijnen וחב' [7] ערכו חקר ספרות נרחב ביותר של כ-1100 מאמרים, בכדי ללמוד על הידע המרוכז במחקר לגבי השפעת האינבו. הם התוו עשר אבני בוחן יסודיות להערכת האיות של מחקרים אלה.

אבני הבוחן כללו:

- א' מדדים ברורים להיכללות במחקר.
 - ב' מידגם של לפחות 50 נבדקים בקבוצה.
 - ג' בחירה אקראית מוגדרת ובהירה.
 - ד' אפיוני קריטריונים מוגדרים ובהירים.
 - ה' פחות מ-10% נשירות.
 - ו' בדיקה כפולת-סמיות.
 - ז' מדידה ברורה ומשמעותית של ההשפעה הסגולית.
 - ח' ניתוח הכוונה לטפל.
 - ט' הצגת הנתונים באופן המאפשר ניטור ובקרה.
 - י' תיאור מדויק ומפורט של סוג הטיפול/ההתערבות.
- מבין כ-400 מחקרים מקוריים (700 נוספים היו סקירות) שפורסמו בנושא זה, הצביעו החוקרים על 10 בלבד, שענו לפחות חלקית לעשר אבני הבוחן הבסיסיים.
- מתוך העשרה איכותם של שניים בלבד הוערכה כטובה, של שניים כמתקבלת על הדעת וששת הנותרים הוערכו כבעלת איכות נמוכה [5]. מרבית המחקרים מורים על כך, שהאפקט הסגולי של הטיפול ניתן למודיפיקציה ע"י הגורמים הלא-סגוליים. מימצא מפתיע ומאכזב זה מעיד על הקושי המחקרי העצום הקיים בבידוד מלא של אפקטים סגוליים מול שיפעת הגורמים הבלתי-סגוליים. מודגשות כמה נקודות כבדות משקל שיכולות להביא לעיוות תוצאות המחקר שבמתווה המחקרי עם אינבו.

א' האם הסמיות היא אמיתית? מתן תרופה פעילה הגורמת לשיפור מידי וניכר בתחושת החולה (מול אינבו אינרטי) מביאה לביטול הסמיות (unblinding), מגבירה את ציפיות החולה ומעוותת גם את מדידת ההשפעה.

ב' יחסי-גומלין בין אטיולוגיה וטיפול: כשם שקיימות מערכות יחסי-גומלין מורכבים ברכיב האטיולוגי של מחלות רבות (עישון מרובה בלבד אינו מסביר בלעדית את הגורם לסרטן הריאה), כך קיימים יחסי-גומלין מורכבים ונפתלים ביותר גם בין רכיבי הטיפול הסגולי, הבלתי סגולי והמהלך הטיפולי של המחלה בגופו ובנפשו של החולה.

מערכת יחסי גומלין מורכבת זו שבין הרכיבים הסגוליים והבלתי סגוליים שבמערך הטיפול, יכולה להגיב תוצאות שונות ומגוונות. לעיתים המרכיב הבלתי סגולי מחזק את המרכיב הסגולי (סינרגיזם) ולעיתים פועל בכיוון הפוך (אנטגוניזם).

1. Lindahl O. Is all therapy just a placebo effect? *Metamedicine*. 1982; 3: 255-259.
2. Weid GL. Über die Bedeutung Suggestion in der Therapie klimakterischer Ausfallerscheinungen. *Arztliche Wochenschrift*. 1953; 8: 623-625.
3. Kleijnen J, De Craen AJM & Van Everdingen J & al. Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet*. 1994; 344: 1347-1349.
4. Ross S, Krugman AD, Leverly SB & al. Drugs and placebo: a model design. *Psychological Reports*. 1962; 10: 382-392.
5. Skovlund E. Should we tell trial patients that they might receive placebo? *Lancet*. 1991; 337: 1041.
6. Senger HL. The placebo effect of psychotherapy: a moose in the rabbit stew. *Am J Psychother*. 1987; 41: 68-81.
7. Grunbaum A. The placebo concept in medicine and psychiatry. *Psychol Med*. 1986; 16: 19-38.
8. Bystritsky A & Walkar SV. Inert placebo versus active medication, patients blindability in clinical pharmacological trials. *J Nerv Ment Dis*. 1994; 182: 485-487.

* המרכז לבריאות הנפש, באר שבע ואוניברסיטת בן גוריון כנגב.

קרבי של גורמים לא-סגוליים. חשוב גם לתהות על קנקנם של ציפיות המטפל והמטופל מן הטיפול ולהבין את תרומתם לתוצאות. נתונים, כמו תהליך מתן ההסכמה המודעת לטיפול, מאפיינים פסיקליים של הטיפול עצמו (צבע, גודל וטעם של הטבלית או הכמוסה לדוגמה), הסוגסטיה ועוד מרכיבים על-סגוליים אחרים, חייבים להילקח בחשבון בעת עיבוד התוצאות וניתוח משמעותם. אין ספק, שיש מקום למחקר מעמיק ומרחיב ידע בתחום העולם של השפעות לא-סגוליות, שייתכן ויעשיר את הבנתנו בתהליך המופלא המכונה ריפוי. עם זאת, ייתכן שלא נוכל להעמיק עד תום בחקר המרכיב הלא-סגולי של הריפוי וייתכן, שחלקים מתוך אותו אפקט האינבו הנעלם מעינינו הוא הוא שהופך את רפואה לאמנות וסגולה, ולא למקצוע כוללני של טכנולוגיות מתקדמות וחדשניות גרידא.

אליעזר ויצטום, משה קוטלרי

ביבליוגרפיה

1. Brodeur D. A short history of placebo. *J Am Pharmaceutical Assoc*. 1965; 12: 642-653.
2. Osler W. *Aequanimitas*. McGraw-Hill, 1906.
3. Frank JD. *Persuasion and Healing*. Johns Hopkins University Press (rev ed). 1973.
4. Shapiro AK & Morris LA. The placebo effect in medical and psychological therapies. In: *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change. An Empirical Analysis*. Garfield SL & Bergin AE. (eds). (2nd ed). Wiley & Sons. 1978. pp 369-411.

— השפעתה של הומאופתיה על כאב ואירועים אחרים אחרי ניתוח (BMJ, 1995; 310: 1339-41): מטרתו של מחקר שנערך בנורבגיה היה להעריך את השפעת ההומאופתיה על כאב וחומרת דלקת אחרי עקירת שן. נבדקו עוצמת דמם לאחר הניתוח, מידת נפיחות של הרקמות הרכות, והיכולת לפתוח את הפה. עוצמת הכאב היתה זהה בקבוצת החולים שקיבלו טיפול הומאופתי ובקבוצת אינבו, כמו כן לא נצפתה השפעה משמעותית על מידת הנפיחות של הרקמות הרכות ועל חומרת הדמם. 13 מתוך 24 חולים העדיפו אינבו בתקופה שלאחר הניתוח.

לסיכום, לא הודגמה יעילות של הומאופתיה בטיפול בכאב ובאירועים אחרים אחרי ניתוח.

מ"ס