

מחקר מקיף: נוגדי דיכאון לא משפרים את איכות החיים של רוב המטופלים

ממצאים ממחקר יוצא דופן בגודלו בארה"ב מבססים את הידע המצטבר על בעיות בשימוש נפוץ בתרופות נוגדות דיכאון. לפי החוקרים, במעקב אחר 17 מיליון איש לאורך שנים לא נמצא הבדל בין נוגדי דיכאון לפלצבו

בדעון לב 20.04.2022 21:01

דיכאון הוא מהמחלות הקשות ביותר. לפי דו"ח של משרד הבריאות מ-2021, אחד מכל עשרה ישראלים יאובחן במהלך חייו כסובל מדיכאון חמור, ובכל שנה נתונה כ-6% מהאוכלוסייה הבוגרת (360 אלף איש) סובלים מדיכאון כזה. נשים מאובחנות כסובלות מהמחלה בשיעור כמעט כפול מזה של גברים. ברחבי העולם כ-280 מיליון איש סובלים מדיכאון, כך לפי נתוני ארגון הבריאות העולמי. במקרים חמורים במיוחד, ציין דו"ח של ארגון הבריאות מן השנה שעברה, דיכאון מוביל להתאבדות, ולמותם של יותר מ-700 אלף איש בעולם מדי שנה.

הסבל שגורמת המחלה רב מאוד. בשיר "עץ אגוז" כתב גבריאל בלחסן: "אני מפוצץ בכדורים ולא רואה את הסוף של הדבר הארוך הזה / מסתובב כמו בחלום גרוע במיוחד / ואין לי מילים בכלל לתאר את התחושה / הכל חמוץ וסמיק איך אפשר לתאר סבל נפשי כזה / הכל מת, מת / הכל שונה / אני זה לא אני".

כעת, מחקר חדש ורחב היקף מאשר את התחושה שמרגישים רבים מהמטופלים בכדורים נגד דיכאון - חרף הטיפול, איכות החיים אינה באמת משתפרת. המחקר בחן נתונים על כ-17.5 מיליון אנשים בארה"ב שאובחנו לאורך 11 שנים כסובלים מדיכאון, והשווה את איכות חייהם של אלה שנטלו תרופות נגד דיכאון לאלה שלא נטלו תרופות כאלה. הממצאים היו שישנם הבדלים קטנים בלבד באיכות החיים של האנשים בשתי הקבוצות. מעבר למדגם הגדול מאוד, זהו אחד המחקרים הראשונים שבדקו את השפעת התרופות נוגדות הדיכאון על איכות חיי הנבדקים. הממצאים פורסמו הערב (רביעי) בכתב העת PLoS ONE.

מומחים עמם שוחח "הארץ" הביעו הערכה למחקר החדש וציינו כי הממצאים מתיישבים עם ידע קיים שהולך ומצטבר על בעיות בשימוש נפוץ בתרופות נוגדות דיכאון. לצד זאת הם ציינו כמה בעיות מתודולוגיות במחקר, שמגבילות את מסקנותיו.

מטא אנליזות שנעשו בשנים קודמות על כמות גדולה של מחקרים שבדקו את השפעה של תרופות נוגדות דיכאון מצאו שההבדל בין קבוצות חולים שקיבלו פלצבו וקבוצות שקיבלו תרופה היה אמנם מובהק, אולם קטן. ההערכה במטא אנליזות היתה שעבור רוב נוטלי התרופות כ-80% מהשיפור מקורו באפקט הפלצבו.

המחקרים על השפעת נוגדי דיכאון חוללו סערה בעולם הטיפול הנפשי, וחוקרים וחוקרות אמרו שנדרשת הערכה נוספת של הנושא.

יש חוקרים הסבורים שהסיבה להבדל הקטן בין תרופות ובין פלצבו הוא שהתרופות עוזרות רק לחלק קטן מהסובלים מדיכאון, בעיקר במופעיו החמורים יותר, ולכן השימוש הנרחב בהן, גם במקרים קלים, מביא לטשטוש האפקט שיש להן במחקרים. בכל מקרה, טיפול תרופתי בדיכאון חייב להיות מלווה על ידי רופא ויש לקבל כל החלטה בנושא בהתייעצות עם מומחה ובהתאם למקרה הפרטני. אין לראות כתבה זו כהמלצה רפואית.

הפסיכולוג פרופ' אירווינג קירש מבית הספר לרפואה של אוניברסיטת הרווארד התייחס לממצאים במחקר החדש בשיחה עם "הארץ". הוא אמר כי "המחקר מציג נתונים שלא נמדדו בעבר, וזו תרומה חשובה לספרות המדעית". הפסיכיאטר פרופ' חיים בלמקר מאוניברסיטת בן גוריון בנגב, שכיהן כנשיא איגוד הפסיכיאטריה בישראל בשנים 2015 עד 2018, הוסיף כי "מדובר בפרסום שאומר שתרופות נוגדות דיכאון לא עוזרות לטווח ארוך, וזה על בסיס שימוש בביג דאטה ולא על בסיס מחקר רגיל של מאה חולים שקיבלו תרופה ומאה שקיבלו אינבו (פלצבו) – שאלה המחקרים שרוב החוקרים עשו עד היום".

בנוסף, הפסיכיאטר והחוקר ד"ר מרק הורוביץ מיוניברסיטי קולג' לונדון (UCL), הדגיש את חשיבות המדד שבחן המחקר. בשיחה עם "הארץ", הסביר הורוביץ כי "הניסויים מבוקרי הפלצבו לרוב לא כוללים את התוצאות שהן הרלוונטיות ביותר לחולים, כגון שיפור תפקוד חברתי או איכות חיים, אלא מגבילים את התוצאות באופן צר למדידת סימפטומים. לא ידוע לי על מחקר קודם שבחן איכות חיים".

שני סוגי מחקרים

המחקר החדש, שבוצע בהובלת ד"ר עומאר אל-מוחמד מאוניברסיטת המלך סעוד, ריאד, ערב הסעודית ופרופ' ליאן ליי מאוניברסיטת נובה סאות'איסטרן בדיווי, פלורידה, בחן את הנושא לאור תשובותיהם של חולים לשאלון המודד איכות חיים המקושרת לבריאות (מדד HRQoL). מדד זה נחשב לאינדקס הנפוץ ביותר להערכת נושא זה והוא תוקף בתרבויות ובשפות רבות. המדד בודק קטגוריות כמו חיוניות, תפקוד חברתי, בריאות נפשית, יכולת להתמודדות רגשית ותפקודים גופניים שונים ונמצא בעבר שהוא מזהה שינויים בתפקוד נפשי ופיזי.

בהתייחסו למדד איכות החיים, הסביר פרופ' יונתן הפרט מהמחלקה לפסיכולוגיה באוניברסיטה העברית כי "עברנו את העידן שבודקים רק תסמינים. צריך לבדוק את ההשפעה על החיים של אנשים, זה חשוב מאוד, אם כי זה לא הדבר היחיד שחשוב. מישהו שהיה בדיכאון והוא פחות בדיכאון זה משמעותי גם אם איכות החיים לא השתפרה".

החוקרים השתמשו בשאלונים שהועברו במסגרת מערך הסקרים המקיף ביותר בארה"ב לבחינת השימוש של אמריקאים בשירותי בריאות (Medical Expenditures Panel Survey). הסקר עוקב אחר המשתתפים בו לאורך שנתיים. במחקר בדקו החוקרים את הנתונים שנצברו לאורך 11 שנים (2005 עד 2015), וסיננו את הנשאלים הבוגרים שאובחנו כסובלים מדיכאון. מתוך 17 מיליון וחצי מאובחנים בדיכאון, כעשרה מיליון (58%) קיבלו טיפול תרופתי לדיכאון. נמצא שהטיפול השפיע על המצב המנטלי של אנשים אלה אבל לא על מצבם הגופני או על איכות חייהם. השינוי במצב המנטלי נמצא לא מובהק בהשוואה לשינוי אצל הסובלים מדיכאון שלא טופלו תרופתית.

כך כתבו החוקרים במאמר: "שימוש בתרופות נוגדות דיכאון לא הראה שיפור במעקב ארוך הטווח שלנו באף אחד מהמרכיבים של HRQoL". בהתחשב בכך, הם המליצו לרופאים לשקול לשלוח

מטופלים שלהם שסובלים מדיכאון לטיפולים אחרים לפני שהם רושמים להם תרופות. המלצה זו ניתנה באופן כללי והחוקרים לא הבחינו בדבריהם בין סוגי הדיכאון השונים.

מחברי המאמר ציינו שכמו במחקרים אחרים המשתמשים במאגרי מידע, למחקר שלהם היו כמה מגבלות. ראשית, השימוש בנתונים רטרוספקטיביים מונע את היכולת ליצור קשר סיבתי שכן החלוקה לשתי הקבוצות לא היתה אקראית. מעבר לכך, המחקר כלל את כל המטופלים שאובחנו בדיכאון, בלי הבחנה למשך הזמן של האבחנה ובלי הבחנה בין סוגי דיכאון ורמות חומרה שונות. החוקרים כתבו שהם השתמשו בכלים סטטיסטיים שונים כדי לנטרל הבדלים דמוגרפיים כמו מין, גיל, מוצא ומצב כלכלי בין קבוצת המטופלים והקבוצה של מי שלא טופל תרופתית.

בשיחה עמו, הורוביץ הסביר כי יש שני סוגי מחקרים על נוגדי דיכאון. יש מחקרים שבהם מחלקים כמה מאות אנשים לשתי קבוצות בצורה אקראית, האחת מקבלת תרופה והשנייה פלצבו. לדבריו ניסויים אלה נעשים לפרקי זמן קצרים, שכן זה מה שנדרש מחברות תרופות לקבלת אישורים, אולם הם לא יעילים מבחינת בדיקת ההשפעה על אנשים בעולם האמיתי, שבו רבים לוקחים תרופות לחודשים ושנים.

סוג שני של מחקרים הוא על מאגרי מידע (מחקרים מבוססי אוכלוסייה). "המגבלה במחקרים אלה, וכך גם במחקר החדש, היא שאין בהם חלוקה רנדומלית", הסביר. "למשל במחקר הזה מי שלקחו תרופות היו במצב ראשוני מעט יותר גרוע מאשר מי שלא". הורוביץ ציין כי החוקרים ניסו להתמודד עם בעיה זו בכך שהתייחסו רק לגודל השינוי באיכות החיים לאורך זמן ולא לאיכות החיים בתום התקופה, כך שלמדד הבסיס לא תהיה השפעה.

הפרט ציין גם את העובדה שהמחקר לא בדק את המינונים של התרופות, או עד כמה מי שקיבלו מרשמים לתרופות אכן הקפידו לקחת אותן. "זה מדגם עצום, שמנסה להתגבר על האיכות דרך הגודל, אבל הוא לא מצליח לעשות את זה לגמרי".

המסקנות מתבססות

ממצאי המחקר החדש מחזקים מחקרים קודמים שמצאו שחלק ניכר מהשפעת נוגדי הדיכאון מקורו באפקט הפלצבו. קירש הוא מבכירי חוקרי אפקט הפלצבו בעולם ומראשוני החוקרים לזהות את הדמיון במידת ההשפעה של תרופות נוגדות דיכאון וטיפול פלצבו, במיוחד במקרים של דיכאון בינוני או קל. הוא ערך מטא אנליזות רבות בנושא, ופרסם את אחד הספרים המשפיעים בתחום (The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth). בשיחת זום הוא סיפר שבתור פסיכולוג נהג להפנות מעת לעת מטופלים מדוכאים מאוד לפסיכיאטרים שרשמו להם תרופות נגד דיכאון. "המצב שלהם לעתים אכן השתפר מאוד בעקבות תחילת נטילת התרופות", אמר. "חשבת שזה כי התרופות עוזרות, אבל כשעשיתי מחקרים אמפיריים שהשוו את התרופות אל מול פלצבו ההבדל שהתגלה היה קטן מאוד".

פרופ' הפרט, שבוחן אף הוא את אפקט הפלצבו בתרופות פסיכיאטריות, אמר כי "אנחנו יודעים היום שתרופות עובדות קצת יותר טוב מפלצבו. ממש קצת, כי פלצבו עובד די טוב נגד דיכאון. יכול להיות שיש משהו שקורה עם התרופה – אבל זה לא בטוח". הטיפול הנפוץ בדיכאון כיום הוא באמצעות תרופות פסיכיאטריות ממשפחת SSRI, המבוססות על עיכוב קליטה חוזרת של המוליך העצבי סרוטונין. על התרופות הנפוצות מסוג זה נמנות פרוזאק וציפרלקס. בהתייחס לתרופות אלה אמר

הפרט: "אין הוכחה שאנשים שיש להם דיכאון חסר להם סרטונין. הסרטונין אמור לעבוד מיד, ואילו בתרופות לוקח חודש עד חודשיים עד שרואים את האפקט המקסימלי, ולא יודעים למה".

קירש סיפר שבעקבות מחקריו הוא התבקש על-ידי מינהל המזון והתרופות בארה"ב (FDA) להשתתף במחקר ענק שמנתח את המידע מכל הניסויים בנוגדי דיכאון שאי-פעם הגיעו למינהל בתהליך של בקשת אישור תרופה, ברמת הנבדק הבודד. "יש שם יותר מ-73 אלף נבדקים ב-288 ניסויים קליניים", אמר.

המחקר הענק של ה-FDA טרם הסתיים, אולם ממצאים ראשוניים פורסמו במאמר בכתב העת *Frontiers of Psychology* ב-2019. קירש כתב שם: "קיים כעת משבר הנוגע לבעיית השחזור של מחקרים רבים בפסיכולוגיה ורפואה. אני שמח לדווח שהמטא-אנליזות של נוגדי דיכאון לא תרמו למשבר הזה". כמו בעבודות המוקדמות של קירש, גם מנתוני ה-FDA עולה לדבריו שלמרות שמטופלים שקיבלו תרופות נוגדות דיכאון הראו שיפור ניכר בניסויים הקליניים, כך היה גם מי שקיבלו פלצבו, וההבדל בתוצאות בין תרופה לפלצבו היה מתחת לקריטריון שמגדיר משמעות קלינית. קירש ציין בשיחה כי הדבר נכון לגבי כל סוגי נוגדי הדיכאון: "ראיתי את המידע המלא של ה-FDA. ההבדל בין נוגד הדיכאון הטוב ביותר והגרוע ביותר הוא זעום".

מלבד ההבדל הקטן בין תרופה ופלצבו, בשנים האחרונות גוברת ההכרה בכך שנטילת נוגדי דיכאון כרוכה גם בסיכון, אמר קירש. הורוביץ כתב על כך במאמר שפרסם לפני מספר חודשים בכתב העת *Drug and Therapeutics Bulletin*. בשיחה עמו אמר הורוביץ שבמאמר נעשתה סקירה מקיפה של המחקרים הקיימים על היתרונות והסיכונים בתרופות נוגדות דיכאון. לדבריו נתגלו שלוש נקודות עיקריות. "אחת היא שלמרות שנוגדי דיכאון הם עדיפים מגלולות סוכר מבחינה סטטיסטית, הם לא יותר מועילים בצורה קלינית. זה כאילו שכדור הרזיה היה מוריד ב-50 גר' יותר מגלולת פלצבו. זה עובד, אבל לא בצורה שתהיה משמעותית למישהו".

הנקודה השנייה שנמצאה היא שקשה להפסיק לקחת את התרופות. "המוח מתאים את עצמו לתרופה וכאשר מפחיתים או מפסיקים את התרופה יש תסמיני גמילה אצל כמחצית מהאנשים. אצל רבע מהם התסמינים כה חמורים שהם לא מסוגלים להפסיק, וכך יש אנשים רבים שלכודים לכל חייהם עם התרופה". לדברי הורוביץ, מחקר שעשה הראה שהדרך להיגמל מתרופות היא איטית בהרבה בהשוואה להמלצות הקיימות שמדברות על הפחתה הדרגתית לאורך מספר שבועות. "אנחנו מצאנו שהפחתה לאורך חודשים ולעתים אפילו שנים נדרשת כדי לעשות זאת ללא סימפטומים".

הנקודה השלישית שהורוביץ ציין היא שנוגדי הדיכאון גורמים תופעות לוואי רבות. "זה שם מטעה כי יש יותר תופעות שליליות מאשר תופעות רצויות, ובמובן הזה הן לא תופעות 'לוואי'", אמר. הוא ציין בין היתר פגיעה בזיכרון, הגברת סיכון לדמנציה, פגיעה בשינה, בעיות בעיכול, עלייה במשקל, עלייה בסיכון לשבץ ופגיעה בתפקוד מיני. לדבריו, לפי המחקר בין 50% ל-80% ממי שלקחו תרופות נגד דיכאון יסבלו מבעיות בתפקוד מיני, לעתים גם אחרי הפסקת נטילת התרופות. "מעבר לכל התופעות הללו", המשיך, "כמעט אצל כל הנוטלים נוצרת קהות רגשית. יש גם מי שמעריכים שזה האפקט העיקרי של התרופות – הקהות הרגשית".

הורוביץ סיכם: "על רופאים להתמקד במתן נוגדי דיכאון לאנשים עם דיכאון חמור ולא עם תסמינים מתונים או קלים יותר, בהינתן האי-ודאות לגבי יעילותם. יש טיפולים יותר בטוחים מנוגדי דיכאון, כמו מינדפולנס, פסיכותרפיה או אימון גופני, אז עדיף להשתמש בהם קודם כל". לרשימת האפשרויות

הוסיף קירש גם תרגול של יוגה או טאי צ'י ונטילת גלולות אומגה 3. "לכל הטיפולים יש אפקט דומה לזה של תרופות", אמר, "אז מומלץ להתחיל עם משהו שאין בו סכנה". יתכן שבעתיד יתברר כי תרופות חדשות, דוגמת קטמין למשל, המצויות בשלבי ניסוי, הן בעלות אפקט משמעותי יותר.

פרופ' בלמקר, שהיה גם נשיא הארגון הבינלאומי לנוירופסיכיאטריה בשנים 2013 עד 2015, אמר: "ה-FDA מאשר תרופות בהשוואה לפלצבו. עושים שני מחקרים על כמה מאות אנשים, מקבלים אפקט קטן אבל מובהק ואז ניתן אישור לשיווק. אבל תרופות צריך לבדוק לא מול פלצבו אלא מול תרופות קיימות, כדי להוכיח שהן יותר טובות. כך עושים בסרטן וכך צריך להיות בפסיכיאטריה".

בלמקר אמר שהוא מחזיק בעמדה שתרופות נוגדות דיכאון הן בשימוש יתר. "איך הגענו למצב הנוכחי? זה קל לרופאים לרשום, חברות התרופות מרוויחות, והציבור רוצה להאמין שיש פתרונות פשוטים לדיכאון. אבל יש דברים בחוויה האנושית שלא ניתן לטפל בהם תרופתית. יש שכול, יש מחלות, יש פליטות, לא לכל מקור עצבות יכולה לעזור גלולה נגד דיכאון".

החוקר ציין שהפסיכיאטריה הכירה בעבר בעובדה זו. "המחקרים הראשונים, משנות ה-70 של המאה הקודמת, היו מאוד סולידיים והם הראו שהתרופות עוזרות לדיכאון, אבל דיכאון הוגדר אז כמצב שבו אין סיבות פסיכולוגיות או סביבתיות. זו היתה בעיה נדירה, אחד לכמה מאות אנשים". לדבריו, היום חברות תרופות מייעדות את התרופות לכל מי שחש עצבות – ולכן כאשר בודקים את ההשפעה שלהן על קבוצות אוכלוסייה גדולות של מטופלים, האפקט שלהן זעום. עם זאת, ציין, לתרופות יש השפעה על הגוף, רק לא במובן המצופה. "בתור מי שתמיד גם חקר במעבדה, קשה להאמין שהתרופות הן פלצבו – יש להן השפעה אדירה על מוח של חולדה ועל הכימיה שלו", אמר.

בלמקר הוסיף שהוא כותב כעת ספר תחת הכותרת *Psychopharmacology Reconsidered*. "הייתי פסיכופרמקולוג כל חיי ויש לי חרטות. הטענה בספר, בדומה למאמר, היא שתרופות נוגדות דיכאון, וכן תרופות נוגדות פסיכוזה, נוגדות חרדה ומייצבות מצב רוח – כולן מועילות אבל פחות ממה שטענו, ובמדגם קטן יותר ובקבוצה מוגדרת יותר ממה שהציבור מאמין וממה שאנחנו נתנו לציבור להאמין. התרופות האלה מועילות לקבוצה הקטנה הזו, וגם בה הן לא מועילות עד הסוף – הן רק חלק מהפתרון. הפסיכיאטריה צריכה להיות צנועה יותר והציבור צריך לצפות ממנה לפחות. לא כל בעיה הפסיכיאטרית יפתור".

מדובר כנראה בתהליך התפכחות חיובי. מאמר שפורסם בכתב העת *JAMA Network Open* לפני שנתיים תיאר ניסוי אורך שעקב אחרי יותר מאלף אנשים מגיל 11 עד 45. נמצא ש-86% מהאנשים עמדו לפחות ברגע אחד במהלך התקופה בקריטריונים לאבחנה כסובלים מדיכאון. וכמו שהחוקרים שעמם שוחח "הארץ" הסבירו, להיות אנושי פירושו של דבר להיות, מדי פעם, גם עצוב ואפילו דיכאוני. אורי צבי גרינברג כתב: "השמחה מה הינה? עלייה / לצורך ירידה עמוקה / ביתר שאת אל העצב. // יש גשר בין יגון ליגון / וסנה מתלקח באמצע". לכך אין תרופה.