

# اثر دارونما



دکتر محمد شریفی  
انجمن بررسی و مطالعه درد در ایران

## مقدمه

اثرات آناتومیک جراحی‌ها و یا اثرات قابل تشریح درمانهای فیزیکی نبوده و بیشتر بر روی نگرش بیمار و اعتقاد او به درمان استوار می‌باشند. آقای Turner و همکاران عقیده دارند که نتیجه‌گیری بیماران از درمان علل متعددی دارد

پلاسیوها درمانهایی هستند که سبب ایجاد تأثیراتی بر روی علایم سوپزکتیو و ابزکتیو (Symptoms & Signs) بیماران می‌گردند. این اثرات، به علت عملکرد اختصاصی داروها و یا

- ۱- اثرات اختصاصی درمان (مثل پنی سیلین که پنوموکوک را از بین می برد).
- ۲- طی شدن دوره بیماری و ایجاد بهبودی (مثل بسیاری از کمردردهای حاد که معمولاً در عرض یک ماه یا کمی بیشتر، رو به بهبودی می روند).
- ۳- اثرات غیراختصاصی درمان یا همان «اثر پلاسبو».

### دارونماها می توانند علایم بیماری را بهتر کنند و یا وضع بیمار را بدتر نمایند. 66

از آنجا که هم بیمار و هم پزشک خواهان درمان هستند و برای هر دوی آنها، خود درمان بیشتر مهم است تا چگونگی بهبودی، بنابراین اثرات پلاسبوی درمان بد نخواهد بود و بیمار و پزشک هم، آن را می خواهند و با آن مخالفتی ندارند. اما به هر حال، از نظر علمی و سلامتی بیمار و نیز هزینه های درمان، بهتر است از درمانهایی استفاده شود که دارای اثرات اختصاصی و مشخص باشند.

### آنچه در مورد درمانهای پلاسبو باید بدانیم:

الف - درمانهای پلاسبو، اغلب آزاردهنده و گیج کننده هستند.

زیرا پزشک با انجام این درمانها خیال می کند که درمان او غیر علمی بوده و شاید جنبه شایعی داشته باشد.

از نظر محققین هم، پاسخ به پلاسبو می تواند گیج کننده باشد زیرا مکانیسم های آن شناخته

ب- اثرات پلاسبو با کثرت بسیار متغیری اتفاق می افتند.

آقای Beecher در یک تحقیق فراوانی متوسط اثر پلاسبو را ۳۵٪ ذکر نموده اند، که به آن قانون ۱/۳ گفته شده است. گزارشات دیگری، تأثیرات پلاسبو را از ۱۰٪ تا ۹۰٪ ذکر می کنند، که به متغیرهای متعددی بستگی خواهد داشت.

شرایط انجام درمان نیز بر اثرات پلاسبوی آن تأثیرات گوناگونی می گذارد. مثلاً تزریق مؤثرتر از قرص خواهد بود و نیز شکل، اندازه و رنگ قرص می تواند تأثیرات آن را تغییر دهد. شدت اثرات پلاسبو، به شهرت پزشک و نحوه برخورد او بستگی زیاد دارد و هرچه پزشک مشهورتر باشد و یا هرچه برخورد او با بیمار بهتر باشد، تأثیرات پلاسبو بیشتر خواهد شد. اگر بیمار و پزشک به تأثیرات درمان عقیده بیشتری داشته باشند، اثرات مثبت پلاسبو بیشتر مشاهده خواهد شد.

ج- افراد می توانند گاهی به پلاسبو پاسخ مثبت دهند و گاهی پاسخ منفی و این بستگی به شرایط اعمال درمان خواهد داشت.

پاسخ به پلاسبو، یک خاصیت همیشگی نیست، بنابراین یک بیمار می تواند در یک شرایط بخصوص، به درمان پلاسبو پاسخ مثبت بدهد و در شرایط دیگر پاسخ منفی.

دارونماها می توانند علایم بیماری را بهتر کنند و یا وضع بیمار را بدتر نمایند (Nocebo Effect).

در تحقیقات بالینی، بیمارانی که در گروه دریافت کننده پلاسبو قرار دارند، ممکن است علایمی همچون سردرد، علایم گوارشی،

پشت درد و مجموعه ریاضی از سمپومها را از خود نشان دهند.

د- کسانی که به پلاسبو پاسخ مثبت می دهند، دیوانه نیستند.

پاسخ دهی به پلاسبو، به هیچ وجه مساوی با هیستری، سست عنصر بودن فرد، اختلالات روان تنی، ساده لوحی و یا دریافت برجسب های تحقیر آمیز توسط بیمار نخواهد بود.

درمانهای پلاسبو در افرادی که زیاد مضطرب هستند، بیشتر تاثیر خواهد گذاشت و اضطراب را کاهش خواهد داد. پاسخ به پلاسبو می تواند شرطی شود (Conditioning).

ه- اثرات پلاسبو می تواند بسیار قدرتمند باشد.

پاسخ به پلاسبو، نشان دهنده غیر حقیقی بودن درد، خفیف بودن درد یا دردهایی که برای سودجویی ممکن است مطرح شوند نخواهد بود. دردهای بسیار شدید که با آسیب های بافتی قابل توجه همراه هستند نیز می توانند به پلاسبو پاسخ مثبت دهند.

**99 بسیاری از اثرات پلاسبوها، اثراتی بسیار شبیه به داروی اصلی هستند و می توانند ساعت ها تأثیر خود را حفظ کنند.**

پاسخ به پلاسبو به هیچ عنوان نباید توسط پزشکان، برای تشخیص اینکه آیا درد بیمار جنبه روانی، یادگیری شده، تمارضی و یا دردهای پیش پا افتاده و غیر مهم می باشد بکار رود، خصوصاً در کلینیک های درد!

و- استفاده از تحقیقات کنترل شده تصادفی

نامشخص پلاسبو را کاهش دهد ولی آن را حذف نمی کنند، در مطالعات فارماکولوژیک، بیماران را به دو گروه تقسیم می نمایند. یک گروه، داروی با اثر اختصاصی را دریافت می کند و گروه دوم، پلاسبو دریافت می نمایند. ولی با این حال باید دانست که، بیماران گروه اول نیز بخشی از اثرات درمان را به صورت اثر پلاسبو دریافت می کنند. بنابراین در همه حال، اثرات پلاسبو می تواند خودنمایی کند.

**99 می توان گفت که نگرش بیمار و اعتقاد او به درمان، در اثرات پلاسبو دخالت شایانی دارند.**

در ضمن، بیماران گروه پلاسبو و نیز گروه داروی اصلی، ممکن است با اطلاع داشتن از طعم و مزه داروی اصلی و یا عوارض و اثرات جانبی آن، تاثیرات مطالعاتی گروه پلاسبو را تغییر دهند. مثلاً وقتی ویتامین C را برای سرماخوردگی مورد مطالعه قرار می دهیم، گروهی که داروی آنها مزه ترش دارد مطمئن تر هستند که داروی اصلی را دریافت کرده اند و گروه دیگر، عکس این تصور را خواهند داشت و یا مثلاً اگر بیماران شنیده باشند که داروهای سه حلقه ای ضد افسردگی، دارای عوارض جانبی مانند: خواب آلودگی صبحگاهی و خشکی دهان می باشند، آنگاه در صورتی که بیمار این عوارض را داشته باشد، خواهد فهمید که داروی اختصاصی دریافت نموده و در گروه مقابل، یا نبودن این عوارض جانبی، بیماران ممکن است به اصلی نبودن دارو پی ببرند و در نتیجه تحقیق

به این سبب امروزه از پلاسبوهای فعال استفاده می‌شود، این پلاسبوها اثرات جانبی و عوارضی شبیه به داروی اصلی از خود نشان می‌دهند ولی ترکیب شیمیایی آنها با داروی اصلی کاملاً متفاوت است. مثلاً استفاده از لورازپام که آرام بخش و ضداضطراب بوده توام با یک داروی آنتی کلینرژیک مثل Benztropine، تولید خواب آلودگی صبحگاهی همراه با خشکی دهان می‌نماید در حالیکه به عنوان پلاسبوی فعال از آن بهره جسته می‌شود (برای تحقیق در مورد ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای).

ز- زمان اثر پلاسبوها متغیر بوده و می‌تواند بسیار طولانی باشد.

بسیاری از اثرات پلاسبوها، اثراتی بسیار شبیه به داروی اصلی هستند و می‌توانند ساعات‌ها تاثیر خود را حفظ نمایند. در هر صورت، این اثرات در دارونماهای مختلف متغیر خواهد بود.

آقای Fine و همکاران (۱۹۹۴) در یک مطالعه از Phentolamine به صورت تزریق وریدی در گروهی از بیماران مبتلا به کمر درد ایدیوپاتیک استفاده نمودند و مشاهده کردند که تاثیرات دارو به طور آهسته شروع شد و در بسیاری از بیماران، چندین روز به طول انجامید، گرچه همه می‌دانیم که فنتولامین یک داروی بسیار کوتاه اثر می‌باشد.

ح- تاثیرات پلاسبو، فقط به تجویز داروها محدود نمی‌شود.

جراحی و روش‌های فیزیکی می‌توانند اثرات پلاسبوی بسیار قوی از خود نشان دهند. به عنوان مثال آقای Cobb و همکاران در سال ۱۹۵۹

نشان دادند که بیماران دچارترین صدری بعد

از عمل جراحی به صورت لیگاتور شریان پستانی داخلی (Internal Mammary A. Ligation) به طور قابل توجهی بهبود یافتند و سمپتوم‌های آنها بهتر شد. در شرایطی که مطالعات بافت‌شناسی بعدی از این بیماران، نشان داد که هیچ‌گونه واسکولاریزاسیون جدیدی در میوکارد بوجود نیامده است. در این مطالعه جالب توجه، بیمارانی که فقط به اتاق عمل برده شدند و روی پوست قفسه سینه آنها یک برش جراحی داده شد و سپس پوست بخیه گردید نیز علائم بهبودی قابل توجه و شبیه به گروه اول از خود نشان دادند.

ط- مکانیسم‌های اثر پلاسبو، بعدها باید روشن‌تر شود.

Gordon , Levine و Fields در سالهای ۱۹۷۸ و ۱۹۷۹ در یک مطالعه با استفاده از Naloxone، بعضی از اثرات ضد درد پلاسبو را برگشت دادند و به این نتیجه رسیدند که اپیوئیدهای آندورژن در اثر پلاسبو ممکن است دخالت داشته باشند. ولی مطالعات بعدی بسیار ضدو نقیض بوده و موارد فوق را تایید نکردند، به عنوان مثال آقای Wall در سال ۱۹۹۴ توجه دادند که گرچه ممکن است، اپیوئیدهای آندورژن در مرحله یا مراحل از مکانیسم یا مکانیسم‌های اثر پلاسبو دخالت داشته باشند، دخالت داشتن یک گروه از مولکول‌ها در یک پدیده، جایگزین تشریحی مناسبی برای شرح مکانیسم کلی این پدیده نخواهد بود.

برخی از محققین به این نتیجه رسیده‌اند که اثرات پلاسبو بیشتر بر روی بخش ناخوشایند درد (Unpleasantness) می‌باشد که آن را

بخش احساس درد (Component Affective) می‌نامیم و تاثیر پلاسیبو بر روی شدت درد (Intensity) کمتر خواهد بود که ما آنرا جنبه حسی (Sensory aspect) می‌گوییم. آقای Marchand در سال ۱۹۹۳ در یک بررسی، TENS (تحریک الکتریکی عصب از راه پوست) را با پلاسیبو TENS (موقعی که دستگاه ایجاد کننده تحریکات الکتریکی خاموش باشد) مقایسه نمودند. این بررسی که در بیماران مبتلا به کمردرد انجام شده بود، نشان داد که TENS در تخفیف شدت درد موثرتر از پلاسیبو TENS بوده، ولی بهبود ناخوشایندی درد، در هر دو گروه مشاهده بود.

ی- چه زمانی از نظر اخلاقی می‌توان از پلاسیبو در تحقیقات بالینی استفاده نمود؟  
FDA توصیه نموده است، از مطالعات کنترل شده بوسیله پلاسیبو، در بررسی موثر بدون داروها استفاده شود.

بسیاری از داروهایی که به طور روزمره در کلینیک استفاده می‌شوند، دارای اثرات تایید شده نبوده و حتی اندیکاسیون شناخته شده‌ای برای کاربرد آنها وجود ندارد. در نتیجه از نظر علمی باید تاثیرات این گونه داروها را با دارونما (Placebo) مقایسه نمود. Michel و Rothman در سال ۱۹۹۴ اظهار داشتند حتی در زمانی که ما از داروهای با اثر مشخص و اختصاصی استفاده می‌کنیم باز باید آنها را با پلاسیبو مقایسه نماییم در حالی که این کار پسندیده نبوده و می‌تواند از نظر بیمار قابل اعتراض هم باشد، در نتیجه بهتر است به جای این کار، از درمانهای جدید استفاده نموده و آنها را با درمانهای موثر قدیمی مقایسه کرد. در این شرایط نیز در صورت نبودن گروه پلاسیبو، متاسفانه به مشکلاتی در تجزیه و تحلیل

آماری برخورد خواهیم نمود خصوصاً وقتی که:  
۱- درمان قدیمی به طور خیلی جزئی از پلاسیبو بهتر بوده باشد.

۲- منحنی پاسخ به دوز دارو (dose response curve) در یک محدوده (Range) کامل بررسی نشده باشد.

۳- سیر طبیعی بیماری، با کم و زیاد شدن شدت آن و یا بهبودی خود به خودی همراه باشد.

در هر حال، به گفته Michel و Rothman، هدف معتبرتر بودن آمارها، با هدف درمان مناسبتر برای هر بیمار در تعارض خواهد بود.

### نتیجه

#### درمانهای پلاسیبو:

- ۱- شایع هستند.
- ۲- اغلب دارای اثرات قوی می‌باشند.
- ۳- گاهی سودمند خواهند بود.
- ۴- برای محققین، گیج کننده و گاهی ناامید کننده هستند.
- ۵- مکانیسم درمانهای پلاسیبو به درستی روشن نیست.
- ۶- تحقیق بر روی اثر پلاسیبو ادامه خواهد یافت تا پایه‌های این تاثیرات بیشتر شناخته شوند.
- ۷- در هر حال می‌توان گفت، نگرش بیمار و اعتقاد او به درمان، در اثرات پلاسیبو دخالت شایانی دارند.

#### منابع:

1. Wall PD. Melzack R. Textbook of pain. 3rd ed. London: Churchill - Livingstone; 1994: 1297 - 1308.
2. Berde CB. Glick R. The placebo response. Newslet Inter Assoc study Pain; 1994; 3 - 4.