

סקירת ספרות בנושא בריאות הנפש ורפואה אינטגרטיבית

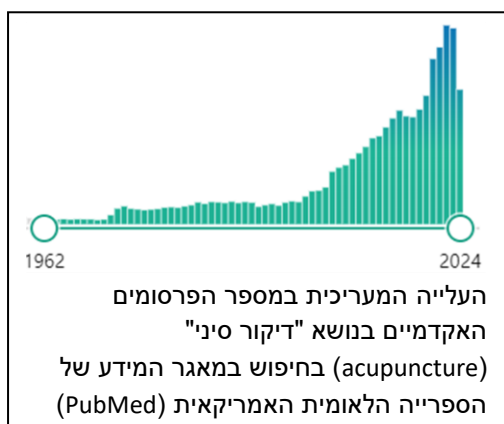
יולי 2024

תוכן עניינים

3.....	הקדמה
5.....	בריאות הנפש
5.....	הפרעות דיכאון
5.....	צמחי מרפא
9.....	התערבויות גוף-נפש
12.....	דיקור סיני
13.....	הפרעות חרדה
13.....	צמחי מרפא
15.....	התערבויות גוף-נפש
17.....	דיקור סיני
18.....	הפרעת דחק פוסט טראומטית (PTSD)
19.....	ביבליוגרפיה

הקדמה

רפואה אינטגרטיבית, היא גישה המשלבת פרקטיקות רפואיות קונבנציונליות עם טיפולים משלימים ואלטרנטיביים. סקירת ספרות זו שואפת לחקור את ההיבטים השונים של הרפואה האינטגרטיבית, לבחון את יעילות יישומיה והפוטנציאל הטמון בה בטיפול בתחומים רפואיים שונים. הסקירה נערכה באמצעות חיפוש במקורות מידע מהימנים ומקובלים של הספרות המקצועית. ראוי לציין כי המסמך אינו כולל טיפול בסמים משני תודעה (כולל קנאביס), רוחניות (spiritualism), ופעילות גופנית (למעט התערבויות גוף-נפש פיזיות כמו יוגה) שלעיתים נכללים בספרות המקצועית כחלק או כגישה מתחום הרפואה האינטגרטיבית. עוד ראוי לציין כי על מנת להגיע לבסיס הרחב ביותר של המטופלים, מרבית העדויות במסמך מדברות על האוכלוסייה הכללית ולא על תתי-קבוצות של מטופלים (למשל, דיקור כטיפול לדיכאון, ולא כטיפול לדיכאון בקרב נשים בהריון).



המחקרים שתועדפו בסקירה הם מחקרים שבוצעו בשיטות עם רמת תקיפות גבוהה (בעיקר, מטא-אנליזות ומחקרים מבוקרים-אקראיים) או מאמרים שכללו הנחיות קליניות של איגודים מקצועיים, לצד מחקרים שפורסמו בכתבי עת נחשבים כפי שמוצג על ידי מדד impact factor. בנוסף, תועדפו מחקרים עדכניים, במיוחד עקב העלייה המעריכית בכמות הפרסומים בנושא רפואה אינטגרטיבית בשנים האחרונות. הסקירה מחלוקת לפי תחומים שנקבעו

מראש ומוצגים בהם תתי הנושאים והטיפולים בהם ניכרת הרמה הגבוהה ביותר של תוקף מחקרי. לכן, ראוי לפרש את המסמך בזהירות, שכן טיפולים למצבים רפואיים שאינם נראו כמועילים קלינית לא נכללו בסקירה, ועל כן עלולה לעלות מהמסמך תחושה כי "הכל מוכח", אך בפועל רק מה שמוכח מוצג במסמך. מנגד, אי הכללת טיפול במסמך פירושה אינה שהוא אינו יעיל, אלא שתועדפו טיפולים אחרים על פניו. בנוסף, ניתנה עדיפות לניתוחים כלכליים, תוך התחשבות מועטה במדד impact factor או בעדכניות המחקר (עקב כך שאלו מחקרים פחות שכיחים בספרות המקצועית).

מטרת המסמך, בין היתר, היא הנגשת מידע מבוסס מדע בנושא רפואה אינטגרטיבית עבור הציבור הרחב, ובין היתר כלי תקשורת וקובעי מדיניות. בנוסף, לא מוצגות במסמך גישות הסותרות את המדע המקובל ובמידת הצורך מצוינות מגבלות ראויות לציון. מגבלות צוינו לפי בהתאם למקובל ולשיקול דעת הכותב, אך לא כל מגבלה צוינה על מנת לתמצת את החומר כראוי.

למרות היותו של המסמך מגובה בספרות המדעית, אין הכתוב בו מהווה תחליף לייעוץ רפואי, והוא אינו מתיימר להוות חוות דעת רפואית. אין הכותב נושא בכל אחריות באשר לפגיעה בריאותית או כלכלית שנגרמה לאדם עקב הישענות על מסמך זה, ולכן יש לקרוא אותו בזהירות, בביקורתיות, ורק תחת אחריות איש מקצוע. כל הכתוב במסמך זה מבוסס על סקירה שבוצעה לגבי הספרות הרפואית בנושא, אך ייתכן ולא כל הספרות האקדמית בנושאים הרלוונטיים מסוקרת במסמך זה, וחלק מהמחקרים והספרות לא הוכללו במסמך משיקולי תמצות וסיכום הנושא, זאת בהתאם לשיקול דעת כותב המסמך.

למען גילוי נאות, לעורך המסמך אין אינטרס כלכלי רלוונטי, והמסמך הופק במימון קרן אדוות, חברה לתועלת הציבור, הפועלת במטרה לשפר את איכות החיים של חולים דרך הנגשת רפואה אינטגרטיבית במערכת הבריאות הציבורית בישראל.

בריאות הנפש

הפרעות דיכאון

קבוצת הפרעות הדיכאון היא קבוצה מוגדרת של הפרעות לפי ה-DSM-5¹ הכוללת מגוון הפרעות דיכאון, שההפרעה המרכזית ביניהן, שגם נחקרה באופן הנרחב ביותר, היא הפרעת דיכאון מג'ורי (מה שמוכנה לעיתים "דיכאון קליני"). הפרעת דיכאון מג'ורי היא הפרעה שכיחה המגבילה באופן משמעותי את התפקוד הפסיכו-סוציאלי של האדם ופוגעת באיכות חייו. בשנת 2008, ארגון הבריאות העולמי דירג את הפרעת הדיכאון המג'ורי כגורם השלישי מבין הגורמים שגורמים לנטל המחלה המשמעותי ביותר ברחבי העולם והעריך כי המחלה תדורג במקום הראשון עד 2030[1].

ניכר כי מבין הפרעות הנפש, המחקר בתחום טיפול בדיכאון ובתסמיני הדיכאון בעזרת רפואה אינטגרטיבית הוא בין המקיפים ביותר, וכי התערבויות רבות הודגמו כמועילות במטא-אנליזות של עשרות מחקרים מבוקרים אקראיים שפורסמו בכתבי עת נחשבים.

צמחי מרפא

לטיפול בצמחי מרפא בדיכאון יש מקום משמעותי בספרות בנושא רפואה אינטגרטיבית. בהתחשב במספר המחקרים שבוצעו עד כה, הביסוס המחקרי המשמעותי ביותר בטיפול בצמחי מרפא בדיכאון ככל הנראה שייך לטיפול בפרע מחורר (St. John's Wort), זעפרן וכורכומין[2,3]. הטיפול בצמחי מרפא אלו מגובים בהנחיות הקליניות[3] של הפדרציה העולמית של האגודות לפסיכיאטריה ביולוגית (WFSBP), פדרציה של 64 איגודים מרחבי העולם בתחום הפסיכיאטריה הביולוגית, שפורסמו ב-2022. לפי ההנחיות, טיפול בפרע מחורר לדיכאון מדורג כ"מומלץ" וטיפול בזעפרן, כורכומין ולבנדר מדורג כ"מומלץ זמנית" (כשמומלץ הוא הדירוג בגבוה ביותר, ומומלץ זמנית הוא הדירוג השני הגבוה ביותר), לפי רמת ראיות A (הגבוהה ביותר)[3].

פרע מחורר - St. John's Wort

פרע מחורר (Hypericum perforatum), הידוע בשמו העממי "St. John's Wort" הוא צמח מרפא רב שנתי עשבוני שגדל בדרך כלל באסיה ובאירופה. הצמח משמש כבין היתר כטיפול צמחי פופולרי על ידי מטפלים רבים מתחום הרפואה האינטגרטיבית לטיפול בדיכאון. יתר על כן, הוא טיפול מאושר באופן נרחב לטיפול בדיכאון במדינות רבות באירופה[4]. לטיפול בפרע מחורר להתוויה של דיכאון יש בסיס מחקרי רחב.

¹ המהדורה החמישית של ספר האבחנות הפסיכיאטריות האמריקאי, שמטרתו לאבחן ולסווג את הפרעות הנפש על פי תסמיניהן ונחשב כאורים ותומים של עולם הפסיכיאטריה.

מחקר אפידמיולוגי

כך למשל, מטא-אנליזה [4] של מחקרים מבוקרים אקראיים שפורסמה ב-2017 בכתב העת Journal of Affective Disorders (IF 6.6) בחנה את כלל המחקרים הרלוונטיים שפורסמו באותה עת. לפי מטא-אנליזה זו, שבחנה נבדקים עם דיכאון קל עד בינוני, לטיפול בפרע מחורר יש שיעורי יעילות ובטיחות דומים בהשוואה לסטנדרט הטיפול כיום בדיכאון – תרופות ממשפחת ה-SSRI Selective Serotonin Reuptake Inhibitor. המטא-אנליזה כללה 27 ניסויים קליניים, שכללו בסך הכל 3,808 נבדקים, ובחנו את השימוש בפרע מחורר בהשוואה לתרופות ממשפחת ה-SSRI. המחקר הדגים כי בקרב נבדקים עם דיכאון, טיפול בפרע מחורר הדגים שיעורי תגובה דומים² ושיעורי הפוגה דומים³, בהשוואה לטיפול ב-SSRI. בנוסף, המחקר הדגים שיעורי הפסקת טיפול (או נשירה מהמחקר) נמוכים משמעותית⁴, בהשוואה לטיפול הסטנדרטי ב-SSRI. הטיפול בפרע מחורר הדגים גם שיעורי תגובה קלינית משמעותית על פי מדד המילטון לדיכאון (HAM-D)⁵, מה שתומך ביעילות הקלינית המשמעותית שלו בשיפור תסמיני דיכאון.

ממצאים דומים הראתה סקירה שיטתית [5] נוספת שפורסמה ב-2016 בכתב העת Systematic Reviews (IF 3.7) ובחנה 35 מחקרים קליניים, על 6,993 מטופלים והראתה כי בהשוואה לתרופות נוגדות דיכאון, משתתפים שטופלו בפרע מחורר נטו פחות לחוות תופעות לוואי, ללא הבדל ביעילות הטיפול בדיכאון קל ובינוני. בנוסף היא הראתה כי מונותרפיה לדיכאון קל ובינוני הייתה עדיפה על פלצבו בהפחתת תסמיני הדיכאון. ממצאי מטא-אנליזות אלו אושרו גם במטא-אנליזה עדכנית [6] שפורסמה ב-2023 בכתב העת Advances in Clinical and Experimental Medicine (IF 2.1).

מחקר בתחום המדע בסיסי

מעבר להשפעת הטיפול כפי שנצפתה במחקרים קליניים על תסמיני הדיכאון, מחקרים רבים ביקשו לבחון כיצד הטיפול בפרע מחורר משפיע מבחינה פיזיולוגית על המוח בקרב אנשים עם דיכאון. סקירה ספרותית עדכנית [2] שפורסמה ב-2023 בכתב העת International Journal of Molecular Sciences (IF 4.9) ציינה כי מחקרים ניסויים הראו כי ניורונים באיזור במוח המכונה "היפוקמפוס" של עכברים היו מוגנים מפני רעילות לתאים (הנגרמת על ידי מוליכים עצביים בשם גלוטמט או NMDA) כשהם טופלו בפרע מחורר. יתרה מכך, דווח על שינויים (remodelling) בצורה של תאי מערכת החיסון בשם מקרופאג'ים בנוכחות תמצית פרע מחורר. לפי עורכי הסקירה, תכונות ניורו-פרוטקטיביות (התומכות במערכת העצבים) אלו

² (pooled RR 0.983, 95% CI 0.924–1.042, p<0.001)

³ (pooled RR 1.013, 95% CI 0.892–1.134, p<0.001)

⁴ (pooled OR 0.587, 95% CI 0.478–0.697, p<0.001)

⁵ (pooled SMD -0.068, 95% CI -0.127 - 0.021, p<0.001)

עשויות להיות קשורות להשפעה האנטי-דיכאנית המועילה של הטיפול. סקירה ספרותית נוספת[7] שפורסמה ב-2022 בכתב העת Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (IF 3.6), סיכמה כי השינויים המתרחשים במוליכים העצביים במוח באנשים עם דיכאון הם מורכבים וטרם ברורים דיים, וכיוון שהטיפול בפרע מחורר יכול לגרום להשפעות לא עקביות על רמות של מוליכים עצביים אלו, הדרך המדויקת בה פרע מחורר משפיע על ההפרעה אינו ברור דיו. עם זאת, הם ציינו כי בהתבסס על הספרות הקיימת, ניכר שמוליכים עצביים ספציפיים (כמו גלוטמט ואצטילכולין) עשויים להיות המוליכים העצביים הרלוונטיים ביותר למחקר בעבודות עתידיות. לדבריהם, זאת מכיוון שתפקידם בדיכאון אינו ברור דיו וניכר כי לפרע מחורר יש השפעה מורכבת על תפקודם ורמתם.

ניתוח כלכלי

הטיפול בפרע מחורר נבדק גם במחקר כלכלי[8] שפורסם ב-2013 ב-Journal of Affective Disorders (IF 4.9). המחקר הדגים כי מעבר ליעילות הטיפול, פרע מחורר מהווה חלופה חסכונית לתרופות נוגדות דיכאון גנריות. לפי המחקר, העלייה בהוצאות הבריאות יצר ביקוש למידע לגבי התוצאות הקליניות והכלכליות הקשורות לטיפולים של הרפואה המשלימה והאינטגרטיבית. כיוון שניסויים קליניים מבוקרים מצאו שהטיפול בפרע מחורר יעיל כמו תרופות נוגדות דיכאון בטיפול בדיכאון קל עד בינוני, מטרת המחקר הייתה לפתח מודל להערכת העלות-תועלת של הטיפול בפרע מחורר בהתבסס על עדויות אלו. הניתוח הכלכלי במחקר הראה כי בעזרת סימולציות שבוצעו, טיפול בפרע מחורר היה בעל תועלת נטו גבוהה יותר בהשוואה לתרופות נוגדות דיכאון, עם חיסכון 359.66 דולר ו-202.56 דולר לאדם בטיפול בתרופות sertraline ו-venlafaxine בהתאמה, עם עלייה של 0.08 עד 0.12 שנות חיים מותאמות לאיכות (QALY) במהלך 72 השבועות בהם בוצע המודל. המחקר (שפורסם מלפני עשור, לפי פרסום מספר רב של מחקרים) ציין כי אחת ממגבלותיו הוא המחסור בנתוני ניסויים קליניים השוואתיים ישירים המשווים פרע מחורר לתרופות נוגדות דיכאון. עורכי המחקר הסיקו כי פרע מחורר מהווה חלופה חסכונית לתרופות נוגדות דיכאון גנריות. בנוסף, הם ציינו כי מטופלים נוטים לקבל טיפול זה למשך זמן התואם את ההנחיות המקצועיות לטיפול בדיכאון מג'ורי עקב שכיחות מופחתת של תופעות לוואי, ושיפור בתסמינים, ולכן פרע מחורר הוא אופציה טיפולית חשובה בטיפול בהפרעת דיכאון מז'ורי.

זעפרן

זעפרן (*Crocus sativus*, או saffron) הוא צמח מרפא הגדל בדרום-מערב אסיה השייך למשפחת האירידיים. הזעפרן המסחרי הוא התבלין היבש של הצמח, והוא התבלין והצבע היקרים ביותר בעולם[9]. בנוסף לערכו התזונתי ולצבעו, זעפרן הוא גם טיפול צמחי בשימוש נרחב לטיפול בדיכאון ברפואה המסורתית וסגולותיו של זעפרן בטיפול בדיכאון נבחנו במספר רב של מחקרים.

כך למשל, מטא-אנליזה מטרייה (מטא-אנליזה המאגדת מספר מטא-אנליזות) של מחקרים מבוקרים אקראיים [10] שפורסמה ב-2022 בכתב העת *Pharmacological Research* (IF 9.3) הראתה כי צריכת זעפרן עשויה לתרום להקלה על תסמיני דיכאון. עם זאת, היא הראתה כי היא אינה יכולה להיחשב כגישה טיפולית מונותרפית לטיפול בדיכאון. ממצאי המטא-אנליזה הראו כי צריכת זעפרן הביאה להפחתה משמעותית בציוני מדד תסמיני הדיכאון Beck depression inventory (BDI)⁶. עם זאת, זעפרן לא שינה משמעותית את ציוני מדד המילטון לדיכאון (HAM-D)⁷ ואת הציון של המדד המעורב DASS/BDI/HAM-D (DASS) הוא מדד דיכאון, חרדה וסטres, (depression anxiety stress scale)⁸. עורכי המחקר סיכמו כי נראה שההשפעה האנטי-דיכאונית של תוספת זעפרן בלבד, שווה כמו הטיפול הסטנדרטי לדיכאון, אך כי זעפרן אינו יעיל בהפחתת דיכאון הנמדד במדד HAM-D או מדדים אחרים.

לא ברור מהו המנגנון הבסיסי מאחורי היכולות נוגדות הדיכאון הפוטנציאליות של הזעפרן, אך מחקרים הראו כי זעפרן מפחית את פעילות ציר ההורמונים המכונה היפותלמוס-יותרת המוח-אדרנל (HPA) על ידי הפחתת רמות הקורטיקוסטרון בפלזמה [11,12]. בנוסף, דווח כי לזעפרן השפעות המעודדות שחרור של המוליך העצבי סרוטנין, אנטי דלקתיות, נירואנדוקריניות (הקשורות במערכת העצבים וההורמונים) ונירופרוטקטיביות (בעלות תכונות מגנות על מערכת העצבים) [13].

כורכומין

כורכומין, או Curcumin diferuloylmethane, הוא הכורכומינואיד והחומר הפעיל העיקרי שנמצא בכורכום (*Curcuma longa*), צמח קנה שורש השייך למשפחת הג'ינג'ר Zingiberaceae. בגלל צבעו הצהוב המבריק, הכורכום ידוע גם בשם "הזעפרן ההודי". הוא נמצא בשימוש למעלה מ-4000 שנה במדינות דרום אסיה, הן כתבלין קולינרי פופולרי והן כרכיב בטקסים דתיים [14]. עקב תכונותיו האנטי-דלקתיות ונוגדות החמצון, מחקרים רבים בחנו את ההשערה כי לכורכומין עשוי להיות תפקיד בטיפול בסימפטומים של מגוון הפרעות נירופסיכיאטריות, כגון דיכאון.

כך למשל, סקירה שיטתית ומטא-אנליזה [15], שפורסמה ב-2020 בכתב העת *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (IF 10.2), בחנה 8 מחקרים בהם המשתתפים היו עם הפרעת דיכאון מג'ורי (MDD) ו-2 נוספים בהם המשתתפים סבלו מדיכאון משני למצב רפואי אחר, עם סך הכל 531 משתתפים. לפי החוקרים, נמצאה השפעה משמעותית של כורכומין על תסמיני דיכאון⁹. בנוסף, כורכומין היה בדרך כלל נסבל היטב על ידי הנבדקים.

⁶ (ES: -3.87; 95% CI: -5.27, -2.46)

⁷ (ES: -2.10; 95% CI: -5.05, 0.86, p = 0.164)

⁸ (ES: 0.02; 95% CI: -0.39, 0.43, p = 0.941)

⁹ Hedge's g = -0.75, 95% CI -1.11 to -0.39, p < 0.001

החוקרים סיכמו כי הממצאים שלהם מצביעים על כך שכורכומין, כתוספת לטיפול הסטנדרטי, עשוי לשפר תסמיני דיכאון וחרדה אצל אנשים עם דיכאון. עם זאת, החוקרים ציינו כי בהתחשב בגודל המדגם הקטן, יש לפרש את התוצאות בזהירות ומומלץ לבצע ניסויים נוספים, במיוחד במדינות מערביות, שבהן כורכומין אינו מהווה רכיב רגיל במשטר התזונה.

התערבויות גוף-נפש

התערבויות גוף-נפש רבות נחקרו אודות יכולתן לסייע בדיכאון ובתסמיני דיכאון, ביניהן מיינדפולנס, מדיטציה ויוגה.

מיינדפולנס

טיפול מבוסס-מיינדפולנס, טכניקת הרפיה ששורשיה מתרגולי יוגה ובודהיזם עתיקים, הוא מונח הכולל בין היתר טיפולים כמו "טיפול קוגניטיבי מבוסס-מיינדפולנס" ו-"טיפול להפחתת מתח מבוסס-מיינדפולנס". טיפול מבוסס-מיינדפולנס הפך לדרך טיפול פופולרית מאוד בפסיכותרפיה העכשווית ומספר מחקרים בחנו את היכולת של הטיפול לסייע בדיכאון [16].

מטא-אנליזה [17] שפורסמה ב-2023 בכתב העת (IF 12.8) Clinical Psychology Review השוותה טיפול קוגניטיבי התנהגותי, אחד הטיפולים הפסיכותרפיים הסטנדרטים לדיכאון, לטיפול מבוסס מיינדפולנס. המטא-אנליזה כללה 30 מחקרים מבוקרים אקראיים עצמאיים שכללו סך של 2750 משתתפים. המחקר הראה כי שתי ההתערבויות היו שוות באופן מובהק סטטיסטית הן לאחר ההתערבות¹⁰, והן בתקופת המעקב¹¹. ניתוחים משלימים (בייסיאנים) הראו תמיכה נוספת להשערה שאין הבדל בין ההתערבויות. עורכי המחקר סיכמו כי העדויות הקיימות כיום מצביעות על כך ששתי ההתערבויות יעילות באותה מידה בטיפול בדיכאון במבוגרים. עם זאת, ציינו כי עדיין לא ברור אם ההשפעות הדומות של שני סוגי ההתערבות נובעות ממנגנונים שונים או מגורמים משותפים.

מחקרים רבים בחנו טיפולי מיינדפולנס מבוססי רשת או באפליקציה. כך למשל, מטא-אנליזה עדכנית [18] משנת 2024 שפורסמה בכתב העת (IF 12.8) Clinical Psychology Review ביקשה לבחון את השפעת הטיפול מבוסס-מיינדפולנס באפליקציה כפי שהודגם עד כה בעשרות מחקרים על דיכאון וחרדה. המטא-אנליזה בחנה 46 מחקרים מבוקרים אקראיים, שכללו 5852 נבדקים, לגבי תסמיני דיכאון. תוצאותיה הדגימו שיפור קטן, אך משמעותי, בשיפור תסמיני דיכאון¹². ההשפעות נותרו יציבות גם כאשר בוצעה הגבלה בבחירת המחקרים להפחתת הסיכון להטיה ובחירה רק של ניסויים גדולים. עורכי המחקר סיכמו כי העדויות הגדולות במהירות עד כה מצביעות על כך שטיפול מבוסס מיינדפולנס יכול להפחית תסמינים

¹⁰ (Hedges's $g = -0.009$; $p < .001$)

¹¹ (Hedges's $g = -0.033$; $p = .001$)

¹² (Hedges's $g = 0.24$, 95% CI = 0.17, 0.31, NNT = 13.57)

של דיכאון וחרדה בטווח הקצר, אך עדיין לא ברור אם ההשפעות נמשכות לאורך תקופות ארוכות יותר. עדויות הולכות וגדלות מצביעות על כך שטיפול מבוסס מיינדפולנס עשוי להיות שימושי במיוחד עבור אוכלוסיות שאינן מציגות סימפטומים או בסיכון. עם זאת, חשוב להכיר בכך כשלעצמם, לא סביר שהם יספקו מענה הולם לצורכי בריאות הנפש ברמת האוכלוסייה. בנוסף, נראה כי סוגים אחרים של טיפולים פסיכולוגיים ותרופתיים עדיין נדרשים כדי לייצר השפעות גדולות יותר על תסמיני בריאות הנפש.

מטא-אנליזות נוספות הדגימו שיפור בתסמיני דיכאון באוכלוסיות נוספות, כמו בחולים אונקולוגיים[19], אנשים אחרי פגיעת עמוד שדרה[20] ונשים בהריון[21].

ניתוח כלכלי

ניתוחים כלכליים רבים בוצעו על מנת להעריך את היעילות של מיינדפולנס גם מבחינת עלות-תועלת. כך למשל, מטא-אנליזה[22] שפורסמה ב-2022 ב-Mindfulness (IF 3.1) בחנה 28 מחקרי התערבות מבוססי-מיינדפולנס. לפי המטא-אנליזה הפחתת מתח מבוססת מיינדפולנס בקרב חולים עם מצבים פיזיים/נפשיים שונים הייתה קשורה להפחתה בעלויות שירותי הבריאות וטיפול קוגניטיבי מבוסס מיינדפולנס היה גם פחות יקר וגם יעיל יותר מקבוצת ההשוואה בקרב נבדקים עם דיכאון. בנוסף צוין במטא-אנליזה כי מנקודת מבט חברתית, המאפיין החוסך בעלויות של אימון מיינדפולנס היה משמעותי כאשר נעשה בו שימוש כטיפול בהתנהגויות אגרסיביות בקרב אנשים עם מוגבלות שכלית/התפתחותית במוסדות לבריאות הנפש. החוקרים סיכמו כי בהתבסס על סקירה זו, פרוטוקולי מיינדפולנס משתווים לטובה לטיפול הרגיל מבחינת תוצאות בריאותיות ועלות-תועלת, כשטיפולים מסוימים עשויים להביא לחיסכון בעלויות, הן מההיבטים הבריאותיים והן מההיבטים החברתיים, במיוחד בקרב אוכלוסיות חולים בסיכון גבוה.

ניתוח כלכלי[23] חשוב נוסף פורסם ב-2023 בכתב העת JAMA Psychiatry (IF 25.9) והשווה את הטיפול העצמי בטיפול הפסיכותרפי המומלץ כיום, טיפול קוגניטיבי התנהגותי, לטיפול עצמי במיינדפולנס בקרב מטופלים עם דיכאון קל עד בינוני. לפי המחקר, מיינדפולנס (המבוצע באופן עצמאי) היה יעיל מבחינה קלינית וחסכוני, בהשוואה לטיפול קוגניטיבי התנהגותי לטיפול עצמי, הנתמך על ידי רופא, ויש להפוך אותו לזמין באופן שגרתי למבוגרים החווים דיכאון קל עד בינוני.

מדיטציה ומיינדפולנס

מדיטציה לפעמים משמשת כמונח גג למספר התערבויות ביניהן מיינדפולנס, לצד טכניקות "ריכוז" או מדיטציה טרנסצנדנטלית. ראוויה לציון מטא-אנליזה[24] מ-2019 שפורסמה בכתב העת JAMA internal medicine (IF 22.5) שכללה 47 מחקרים עם 3,320 משתתפים ובחנה את השפעתה של מדיטציה על מספר הפרעות נפשיות, ביניהן דיכאון. לפי עורכי

המטא-אנליזה, תוכניות מדיטציית מיינדפולנס הדגימו עדויות בינוניות ביכולתן לשפר דיכאון לאחר 8 שבועות, ולאחר 3-6 חודשים¹³ (בעוד אחרות לא הדגימו, אם כי לא היו הרבה מחקרים). עם זאת, ציינו החוקרים, כי לא מצאו עדות לכך שתוכניות מדיטציה היו טובות יותר מכל טיפול פעיל (תרופות, פעילות גופנית, טיפולים התנהגותיים אחרים).

יוגה

התערבות גוף-נפש נפוצה שגם כן נחקרה באשר להשפעותיה על דיכאון היא יוגה. יוגה היא מודל משולב של תרגול גוף-נפש הכולל תנוחות גופניות, תנועה, שליטה בנשימה וטכניקות, הרפיה, מיינדפולנס ומדיטציה[25].

מטא-אנליזה[25] שבחנה את ההשפעה של יוגה על אנשים עם הפרעת דיכאון מג'ורי פורסמה ב-2023 בכתב העת *Frontiers in Psychiatry* (IF 3.2). היא כללה 34 מחקרים מבוקרים אקראיים, כולל 1,269 מטופלים בקבוצת הטיפול ו-1,072 מטופלים בקבוצת הביקורת. לפי ממצאי המחקר, בהשוואה לקבוצת הביקורת, ליוגה הייתה השפעה בינונית על שיפור תסמיני דיכאון לפי מדד Beck depression inventory (BDI)¹⁴ והשפעה בינונית לפי מדד המילטון לדיכאון (HAM-D)¹⁵. בנוסף, יש לציין כי לא דווחו תופעות לוואי בקבוצת היוגה במהלך הטיפול. עורכי המחקר סיכמו כי יוגה יכולה לשפר תסמיני דיכאון וחרדה בחולים עם הפרעת דיכאון מג'ורית וכי היא בטוחה ומתקבלת באופן רחב על ידי המטופלים.

ניתוח כלכלי

הספרות בנושא ניתוחים כלכליים של הטיפול בדיכאון בעזרת יוגה דלה יחסית. ראוי לציון מחקר מבוקר אקראי[26] משנת 2024 שפורסם ב-*Psychiatry Research* (IF 4.2) ובחן את הטיפול ביוגה כתוספת לטיפול הרגיל, בהשוואה לטיפול הרגיל, בקרב נשים צעירות עם הפרעת דיכאון מג'ורי. המחקר העריך עלויות ותוצאות בריאותיות באופן פרוספקטיבי במהלך 15 חודשים עבור כל 171 המטופלות. תסמינים של דיכאון (שנבדקו על ידי מדד בשם DASS) ושנות חיים מותאמות לאיכות (QALYs) היו התוצאות שנבדקו. לפי המחקר, סך העלויות החברתיות (societal costs, מדד שכולל עלויות פרטיות + עלויות חיצוניות) הממוצעות במהלך 15 חודשי המחקר היו נמוכות יותר בקבוצת היוגה¹⁶, אך לא היו מובהקים מבחינה סטטיסטית. גם תוצאות הבריאות (DASS ו-QALY) היו מעט לטובת תוספת יוגה לטיפול, אך ההבדלים בין הקבוצות לא היו מובהקים סטטיסטית. שילוב עלויות ותוצאות בריאותיות בניתוחי עלות-תועלת הצביע על כך שסביר להניח שתוספת טיפולית ביוגה היא חסכונית בהשוואה לטיפול ללא יוגה, כפי שאושר על ידי ניתוחי רגישות. למרות שהיו מגבלות לניתוח העלות-

¹³ ES 0.30 (0.00 to 0.59) at 8 weeks; ES 0.23 (0.05 to 0.42) at 3–6 months

¹⁴ (Cohen's d = -0.60; 95% CI: -1.00 to -0.21; p < 0.01)

¹⁵ (Cohen's d = -0.64; 95% CI: -0.98 to -0.30; p < 0.01)

¹⁶ 11.966 אירו עבור הקבוצה שטופלה בנוסף ביוגה, ו-13.818 אירו עבור קבוצת הטיפול ללא יוגה

תועלת, החוקרים סיכמו כי ממצאי מחקר זה מצביעים על כך שתוספת יוגה לטיפול הסטנדרטי בדיכאון מג'ורי מצדיקת תשומת לב עתידית לפוטנציאל להיות חסכוני, בהשוואה לטיפול הרגיל, ללא יוגה בקרב נשים צעירות.

דיקור סיני

דיקור סיני, טיפול ששורשיו עמוק במסורות סיניות עתיקות יומין, נחקר גם כן רבות בטיפול בדיכאון.

כך למשל, מטא-אנליזה וסקירה שיטתית [27] שפורסמה ב-2024 בכתב העת *Frontiers in Neuroscience* (IF 3.2) בחנה את היעילות והבטיחות של דיקור סיני כטיפול עצמאי בנבדקים עם דיכאון במחקרים אקראיים מבוקרים המשווים טיפול בדיקור סיני עם טיפול תרופתי קונבנציונלי. המטא-אנליזה כללה סך של 20 ניסויים מבוקרים אקראיים, שכללו 1,376 משתתפים ו-43 נקודות דיקור רלוונטיות. תוצאות המטה-אנליזה, המבוססות על ציוני מדד המילטון לדיכאון (HAM-D), הראו כי טיפולי דיקור היו יעילים יותר בהשוואה לטיפול בתרופות בלבד¹⁷. עורכי הסקירה ציינו כי דיקור, בהשוואה לטיפול תרופתי קונבנציונלי, מפגין יעילות משמעותית כטיפול עצמאי לאחר ארבעה שבועות של התערבות, עם פחות תופעות לוואי ותגובות שליליות. העורכים ציינו מספר מגבלות למטה-אנליזה, ביניהן שכל המחקרים הכלולים מקורם בסין, ושלחלק מהמחקרים הייתה איכות נמוכה מה שעלול הוביל להטיה.

ניתוח כלכלי

הספרות בנושא ניתוחים כלכליים של הטיפול בדיכאון בעזרת דיקור סיני דלה יחסית. ראוי לציון מחקר [28] משנת 2014 שפורסם בכתב העת *PLoS One* (IF 3.8) ובחן את העלות-תועלת של הטיפול הסטנדרטי בדיכאון, לעומת הטיפול הסטנדרטי בדיכאון יחד עם דיקור סיני, ולעומת הטיפול הסטנדרטי בדיכאון יחד עם ייעוץ. בעוד שלתוספת של דיקור או ייעוץ הייתה עלות גבוהה יותר, היא כללה גם תוספת של שנות חיים מותאמות לאיכות (QALY). בניתוח המקרה הבסיסי לדיקור היה יחס עלות-תועלת מצטבר (ICER) של 4,560 ליש"ט לכל שנת חיים מותאמת לאיכות אחת והוא היה חסכוני יותר¹⁸. ייעוץ, בהשוואה לדיקור סיני, היה יעיל יותר ויקר יותר עם ICER של 71,757 ליש"ט לכל שנת חיים מותאמת לאיכות¹⁹. עורכי המחקר הסיקו כי דיקור סיני הוא חסכוני בהשוואה לייעוץ או טיפול רגיל בלבד, אם כי זה תלוי בעלות היחסית של התערבויות אלו.

¹⁷ (RR: -1.63; 95% CI: -2.49 עד 0.76; n = 1,668; I² = 86%; P = 0.0002)

¹⁸ הסתברות להיות חסכוני של 0.62

¹⁹ הסתברות להיות חסכונית של 0.36

הפרעות חרדה

הפרעות חרדה מהוות את הסוג השכיח ביותר של הפרעות נפש. שכיחות גבוהה, כרוניות ותחלואה נלווית הובילו את ארגון הבריאות העולמי לדרג את הפרעות החרדה כגורם התשיעי ביותר לנכות הקשורה לבריאות. הטיפול בהפרעות חרדה בעולם נמצא בשיעור נמוך יחסית[29].

גם בהפרעות חרדה המקום של רפואה אינטגרטיבית נחקר רבות, וניכר כי הספרות בנושא ענפה, בעיקר בהפרעת החרדה הנפוצה ביותר, הפרעת חרדה כללית.

צמחי מרפא

נכון להיום, הספרות הרפואית בנושא צמחי מרפא להפרעות חרדה מבוססת בעיקר בטיפול בהפרעת חרדה כללית. כך מודגם בהנחיות הקליניות של הפדרציה העולמית של האגודות לפסיכיאטריה ביולוגית (WFSBP) שפורסמו ב-2022. לפי ההנחיות, למרות מספר טיפולים שדורגו ברמת ראיות A (הגבוהה ביותר), רק טיפול בויתניה משכרת (אשווגנדה, Ashwagandha) ובלבנדר להפרעת חרדה כללית דורגו כטיפול "מומלץ זמנית" (כשמומלץ הוא הדירוג בגבוה ביותר, ומומלץ זמנית הוא הדירוג השני הגבוה ביותר), ואף טיפול לא הומלץ ברמה גבוהה לטיפול בהפרעות חרדה אחרות.

Nutraceutical	Indications	Level of evidence	Grade* (+ or -)	Suggested dosage per day	Tolerability/ safety	Clinical advice	References
N-acetyl cysteine	OCD (Adj/Mono)	A (Meta)	+	2 g-3 g	ACCEPTABLE Considered safe	May have a specialised use across a range of comorbid psychiatric disorders, especially in cases of high oxidative stress	OCD: (Gadallah et al. 2020; Li et al. 2020)
	Trichotillomania	A (RCTs)	+/-	2 g-3 g			Trichotillomania: (Grant et al. 2009; Bloch et al. 2013)
Phytoceutical	Indications	Level of Evidence	Grade (+ or -)	Suggested Dosage per Day ^	Tolerability/ Safety	Clinical Advice	References
Kava	GAD (Mono)	A (Meta + 2 RCTs)	-	60mg-250mg of kavalactones	FAIR Caution for use in people with liver issues, and avoidance with alcohol and benzodiazepines	While not effective for GAD, potential use for acute or short-term management of general anxiety symptoms supported Important to recommend only the use of 'noble' varieties of the rootstock of the plant standardised to a sufficient level of kavalactones	(Barić et al. 2018; Kuchta et al. 2018; Sarris, Byrne, et al. 2020)
Ashwagandha	GAD (Adj/Mono)	A (3 RCTs)	++	300 mg-600 mg (standardised to 5% withanolides)	ACCEPTABLE Considered safe	May be of additional benefit in improving cognition in BD	(Andrade et al. 2000; Sud Khyati and Anup 2013; Fuladi et al. 2020)
Galphimia	GAD (Mono)	A (2 RCTs)	+	350 mg-700 mg (standardised to galphimine-B)	FAIR Considered safe	Not commonly used outside South America, sourcing could be an issue	(Herrera-Arellano et al. 2007, 2012)
Chamomile	GAD (Adj/Mono)	A (2 RCTs)	+/-	220 mg-1500 mg (potentially standardised to chrysin or apigenin)	ROBUST Robust safety data	Standardised extracts preferable to teas of unknown quality	(Amsterdam et al. 2009; Mao et al. 2016)
Lavender	GAD (Adj/Mono)	A (3 RCTs)	++	80 mg-160 mg per day of a specialised oil (in capsule form) or 500 mg-1.5 g of dried flower (standardised to linalool)	ACCEPTABLE Considered safe	Highly standardised essential oil based extracts potentially more effective than general dried raw material	(Kasper et al. 2014, 2015; Farshbaf-Khalili et al. 2018)

הטיפולים בחרדה כפי שמופיעים במאמר בו מוצגות ההנחיות הקליניות של הפדרציה העולמית של האגודות לפסיכיאטריה ביולוגית (WFSBP)

לבנדר

ללבנדר (*Lavandula angustifolia* Miller או *Lavandula officinalis* Chaix) יש היסטוריה ארוכה של שימוש מסורתי, והשמן האתרי שלו נמצא כבעל מגוון רחב של השפעות

ביולוגיות[30,31]. עדויות ליעילותו של שמן אתרי של הלבנדר בטיפול תרופתי בהפרעות נפשיות הובילו לפיתוח של Silexan, שהוא שמן אתרי סטנדרטי של צמחי *L. angustifolia* שהוכן בזיקוק בקיטור[32]. כך למשל, שמן לבנדר (שם מסחרי: LASEA) מאושר בישראל לטיפול בחרדה במבוגרים[33].

סקירה שיטתית שפורסמה בכתב העת *Phytomedicine* (IF 6.7) ב-2019, בחנה 65 מחקרים מבוקרים אקראיים ו-25 מחקרים לא אקראיים, שכללו 7,993 משתתפים ו-1,200 משתתפים בהתאמה בהערכה האיכותנית ו-37 מחקרים מבוקרים אקראיים עם 3,964 משתתפים בהערכה הכמותית. בסך הכל, הסינתזה האיכותית הצביעה על כך שמתוך כלל המחקרים, 54 מחקרים מבוקרים אקראיים ו-17 מחקרים לא אקראיים דיווחו על תוצאה משמעותית לטובת טיפול בלבנדר לחרדה. הניתוח הכמותי הראתה כי לבנדר בשאיפה יכול להפחית באופן משמעותי את רמות החרדה הנמדדות בכל סולם שנבדק במחקרים אלו²⁰. עם זאת, שאיפת לבנדר לא הראתה השפעה משמעותית בהפחתת לחץ דם סיסטולי כפרמטר פיזיולוגי של חרדה. השפעה מובהקת בהפחתת רמות החרדה נמצאה גם לטובת השימוש ב-Silexan פומית למשך 6 שבועות לפחות²¹ או בעיסוי עם שמן לבנדר²². עורכי הסקירה ציינו כי המגבלה החשובה ביותר של סקירה זו היא האיכות הממוצעת הנמוכה של מחקרים זמינים בנושא, וכי רוב המחקרים המבוקרים האקראיים אופיינו בסיכון כללי גבוה להטיה. מגבלה נוספת שהם ציינו נוגעת להטרוגניות של תוכניות המחקרים. הם סיכמו כי בסך הכל, מתן אוראלי של שמן אתרי לבנדר הוכיח את עצמו כיעיל בטיפול בחרדה, בעוד שבשאיפה יש רק אינדיקציה להשפעה בגודל סביר, בשל ההטרוגניות של מחקרים זמינים, וכי עיסוי בשמן אתרי של לבנדר נראה יעיל, אך המחקרים הזמינים אינם מספיקים כדי לקבוע אם התועלת נובעת מההשפעה הספציפית של לבנדר (ולא של העיסוי). בנוסף, ציינו כי מידע זמין מתאר פרופיל בטוח להתערבויות מבוססות לבנדר, אם כי יש להקדיש תשומת לב רבה יותר לאיסוף ולדיווח של נתוני בטיחות במחקרים עתידיים.

בנוסף למטא-אנליזה זו, מטא-אנליזה עדכנית יותר שפורסמה ב-*pharmacological research* (IF 10.3) ב-2022, אישרה את יעילותו של Silexan לטיפול בחרדה.

ויתניה משכרת (אשווגנדה)

ויתניה משכרת או אשווגנדה (*Withania somnifera* Dunal, *Ashwagandha*) הוא עשב איורודי בעל תכונות אנטי דלקתיות, נוגדות חמצון, ומוסחות של מערכת החיסון[34]. כך

²⁰ (Hedges' $g = -0.73$ [95% CI -1.00 to -0.46], $p < 0.00001$)

²¹ Hamilton Anxiety Scale mean difference = -2.90 [95% CI -4.86 to -0.95], $p = 0.004$, 1173 participants; Zung Self-rating Anxiety Scale mean difference = -2.62 [95% CI -4.84 to -0.39], $p < 0.05$, (451 participants)

²² (Hedges' $g = -0.66$ [95% CI -0.97 to -0.35], $p < 0.0001$, 448 participants)

למשל, מחקרים מסוימים הראו כי אשווגנדה מסייעת בהורדת רמות הקורטיזול והמתח[35,36].

לאחר שמחקרים קליניים הדגימו תוצאות סותרות על ההשפעה של תמצית אשווגנדה על חרדה ומתח, בוצעה סקירה שיטתית ומטא-אנליזה שתוצאותיה פורסמו ב-2022 בכתב העת Phytotherapy Research (IF 6.3). המטא-אנליזה כללה בחינה של 12 מחקרים עם סך 1,002 משתתפי והראתה כי תוספת אשווגנדה הפחיתה באופן משמעותי חרדה ואת רמות המתח בהשוואה לפלצבו. בנוסף, ניתוח מינון-תגובה שבוצע הראה תגובה לא ליניארית עם השפעה חיובית של תוספי אשווגנדה על חרדה²³ ועל מתח²⁴. עם זאת, העורכים ציינו שלמרות היעילות שהודגמה בכלל המחקרים, הוודאות של הראיות נמוכה עבור שתי התוצאות, וכי נדרשים מחקרים נוספים באיכות גבוהה כדי לבסס היטב את היעילות הקלינית של הצמח.

התערבויות גוף-נפש

התערבויות גוף-נפש רבות נחקרו אודות יכולתן לסייע בהפרעות חרדה, ביניהן מדיטציה, מיינדפולנס ויוגה (שלא נכללה בסקירה עקב עדויות לא חד משמעיות לגבי הפרעת חרדה במטא-אנליזה עדכנית[37]).

מיינדפולנס

טיפול מבוסס-מיינדפולנס, טכניקת הרפיה ששורשיה מתרגולי יוגה ובודהיסטים עתיקים, הוא מונח הכולל בין היתר טיפולים כמו טיפול קוגניטיבי מבוסס-מיינדפולנס, וטיפול להפחתת מתח מבוסס-מיינדפולנס. טיפול מבוסס-מיינדפולנס הפך לדרך טיפול פופולרית מאוד בפסיכותרפיה העכשווית ומספר רב של מטא-אנליזות בחנו את היכולת של הטיפול לסייע בחרדה.

כך למשל, סקירה שיטתית של מטא-אנליזות של מחקרים מבוקרים אקראיים[38] שפורסמה ב-2021 בכתב העת perspectives in psychological science (IF 10.2) הראתה כי טיפולים מבוססי-מיינדפולנס היו דומים או עדיפים על טיפולי ביקורת ספציפיים, ועל טיפולים מבוססי ראיות. הסקירה כללה 44 מטא-אנליזות עם 336 מחקרים מבוקרים אקראיים ו-30,483 משתתפים. טיפולים מבוססי-מיינדפולנס הראו עליונות לביקורת פסיביות (כלומר, ללא התערבויות) ברוב המדגמים²⁵. ההשפעות היו בדרך כלל קטנות יותר ולרוב פחות מובהקות סטטיסטית בהשוואה לביקורות שכן עברו התערבויות. ההטרוגניות של מטא-אנליזות אלו הייתה בדרך כלל בינונית ונמצאו מעט גורמים מתווכים (moderators). התוצאות היו בדרך כלל עם סיכון חזק להטיית פרסום, וזוהו הטיית חשבות אחרות להטייה. הדיווח על תופעות לוואי לא היה עקבי וכוח סטטיסטי היה חסר בחלק מהמטא-אנליזות, במיוחד אלו שהשוו עם

²³ במינון של עד 12,000 מ"ג ליום

²⁴ במינון של 300-600 מ"ג ליום

²⁵ $ds = 0.10-0.89$

בקורות שעברו התערבויות ספציפיות. החוקרים סיכמו כי מכיוון שטיפולים מבוססי-מיינדפולנס מראים הבטחה בכמה אוכלוסיות, על מחקרים מבוקרים אקראיים ומטה-אנליזות עתידיות להתבסס על נקודות החוזק והמגבלות שזוהו בסקירה זו²⁶.

בהקשר של מיינדפולנס מבוסס רשת או באפליקציה, ראויה לציון מטא-אנליזה עדכנית [18] משנת 2024 שפורסמה בכתב העת Clinical Psychology Review (IF 12.8) שביקשה לבחון את השפעת הטיפול מבוסס-מיינדפולנס באפליקציה כפי שהודגם עד כה בעשרות מחקרים על דיכאון וחרדה. מטא-אנליזה זו בחנה 48 מחקרים מבוקרים אקראיים וסך של 6082 משתתפים, והראתה יתרון לטובת מיינדפולנס על פני קבוצות ביקורת²⁷. ההשפעות נותרו יציבות כאשר בוצעה הגבלת מחקרים להפחתת הסיכון להטיה ולניסויים גדולים יותר. השפעות לא מובהקות נצפו בהשוואה בין אפליקציות מיינדפולנס לטיפול אקטיבי²⁸, אם כי מספר המחקרים היה נמוך. החוקרים סיכמו כי עדויות הולכות וגדלות מצביעות על כך שאפליקציות מיינדפולנס יכולות להפחית באופן חריף תסמינים של דיכאון וחרדה, אם כי יש צורך במחקרים באיכות גבוהה יותר עם מעקבים ארוכים יותר.

מיינדפולנס הראה גם השפעה משמעותית על הטיפול בחרדה חברתית במטא-אנליזה [39] שפורסמה בכתב העת psychiatry research (IF 4.2) ב-2021. לפי מטא-אנליזה זו, לפי 16 מחקרים יש למיינדפולנס יתרון על פני אף טיפול, אין הבדל מול התערבות פעילה, ונחיתות מול הטיפול הפיסכותרפי המקובל (טיפול קוגניטיבי התנהגותי).

מדיטציה ומיינדפולנס

מדיטציה לפעמים משמשת כמונח גג למספר התערבויות ביניהן מיינדפולנס, לצד טכניקות "ריכוז" או מדיטציה טרנסצנדנטלית. ראויה לציון מטא-אנליזה [24] מ-2019 שפורסמה בכתב העת הנחשב JAMA internal medicine (IF 22.5), כללה 47 מחקרים עם 3,320 משתתפים ובחנה את השפעתה של מדיטציה על מספר הפרעות נפשיות, ביניהן חרדה. לפי עורכי המטא-אנליזה, תוכניות מדיטציית מיינדפולנס הדגישו עדויות בינוניות ביכולתן לשפר חרדה לאחר 8 שבועות, ולאחר 3-6 חודשים²⁹ (בעוד אחרות לא הדגישו, אם כי לא היו הרבה מחקרים). עם זאת, ציינו החוקרים, כי לא מצאו עדות לכך שתוכניות מדיטציה היו טובות יותר מכל טיפול פעיל (תרופות, פעילות גופנית, טיפולים התנהגותיים אחרים).

²⁶ מעניין לציון כי מחקר זה פורסם כ-4 שנים לאחר שאותו כתב עת נחשב (של האגודה למדעי הפסיכולוגיה) פרסם מאמר [39] נוקב של 15 מומחים על מדיטציה ומיינדפולנס וטען באותה עת כי מדובר ב"הייפ" לא מבוסס דיו. אמנם אלו לא היו אותם כותבים, אך זה עשוי להראות במידה מסוימת על השינוי בבסיס הראייתי של טיפולים אלו.

²⁷ $g = 0.28$, 95% CI = 0.21, 0.35, NNT = 11.4

²⁸ $g = 0.10$

²⁹ ES 0.38 (CI 0.12 to 0.64) at 8 weeks; ES 0.22 (0.02 to 0.43) at 3–6 months

בנוסף, כעדות לעומק המחקר בתחום, עם השנים הצטבר מידע רב שאיפשר אף להשוות בין היעילות של טיפולי התערבויות גוף-נפש. כך למשל מטא-אנליזה [40] של 14 מחקרים מבוקרים אקראיים שפורסמה ב-Psychological Medicine (IF 10.5) השוותה את הטיפול במיינדפולס לטכניקות הרפיה והראתה כי מדיטציה קצת יותר יעילה מטכניקות הרפיה בטיפול בחרדה, והיא עשויה להישאר יעילה יותר גם במעקב של 12 חודשים. עם זאת, ציינו החוקרים, יש צורך במחקר נוסף שכולל את כל הספקטרום של שיטות המדיטציה לטיפול בהפרעות חרדה שונות, כולל מחקרים עצמאיים כדי להימנע מהטיה הקשורה בחוקרים, אם ברצוננו לקבל מושג מדויק יותר על הפוטנציאל של טכניקות אלו בהשוואה לטיפול בהרפיה.

מחקר כלכלי

הספרות בנושא ניתוחים כלכליים של הטיפול בחרדה בעזרת מיינדפולנס דלה יחסית. מחקר מבוקר אקראי [41] ראוי לציון בנושא הוא מחקר שפורסם ב-2020 The British Journal of Psychiatry (IF 10.7) שביצע ניתוח עלות-תועלת של טיפול קבוצתי במיינדפולנס בהשוואה לטיפול הרגיל, הן מבחינה בריאותית והן מבחינה כלכלית, לחולים עם אבחנה של דיכאון, חרדה או הפרעות מתח והסתגלות בשוודיה. ממצאי המחקר הראו כי לקבוצת הטיפול במיינדפולנס היו עלויות בריאות ועלויות חברתיות (societal costs), מדד שכולל עלויות פרטיות + עלויות חיצוניות) נמוכות משמעותית בהשוואה לקבוצת הביקורת³⁰. מבחינת יעילות, לא היה הבדל משמעותי בחיסכון שנות חיים מותאמות לאיכות (QALY) בין שתי הקבוצות. עורכי המחקר סיכמו כי טיפול קבוצתי במיינדפולנס הוא אלטרנטיבה חסכונית לטיפול עבור מטופלים עם אבחנה של דיכאון, חרדה או הפרעות מתח והסתגלות בשוודיה.

דיקור סיני

דיקור סיני, טיפול ששורשיו עמוק במסורות סיניות עתיקות יומין, נחקר גם כן רבות בטיפול בחרדה. כך למשל, מטא-אנליזה [42] שפורסמה בכתב העת Annals of General Psychiatry (IF 3.6) ב-2021 בחנה 20 מחקרים מבוקרים אקראיים שעסקו בחולים עם הפרעת חרדה כללית (18 מתוכם פורסמו בסינית). המטה-אנליזה של תסמיני חרדה הראתה שדיקור סיני יעיל יותר מביקורת³¹ ושההתערבות בדיקור הראתה סובלנות טובה ובטיחות בטיפול בהפרעת חרדה. החוקרים ציינו כי יש לבצע יותר מחקרים מבוקרים אקראיים באיכות גבוהה כדי להבין היטב את תפקיד הדיקור בטיפול בסוגים שונים של הפרעות חרדה.

³⁰ הבדל ממוצע של חיסכון של 115 אירו ו-112 אירו, בהתאמה
³¹ גודל אפקט ממוצע סטנדרטי של -0.41 (95% CI -0.50 to -0.31; p < 0.001)

הפרעת דחק פוסט טראומטית (PTSD)

בעוד הספרות הרפואית בנושאי דיכאון וחרדה עשירה, הספרות בנוגע להפרעת דחק פוסט טראומטית (PTSD) דלה יותר. כך למשל, מטא-אנליזה [43] שפורסמה ב-2020 ב-*European Journal of Psychotraumatology* (IF 5.0) הראתה כי בהתחשב ברמת הראיות הקיימות, זה יהיה מוקדם להציע התערבויות לא תרופתיות ולא פסיכולוגיות באופן שגרתי. עם זאת ציינו החוקרים כי בקרב הטיפוליים להם יש להם עדות ליעילות עשויה להיות חלופה לאנשים שלא מגיבים, מגיבים לא טוב לטיפול הסטנדרטי, או לא רוצים התערבויות קונבנציונליות מבוססות יותר.

מנגד, מאז פרסום המטא-אנליזה, הספרות בנושא התרחבה. כך למשל, סקירת מטרייה עדכנית יותר [44] שפורסמה בכתב העת *Journal of Anxiety Disorders* (IF 4.8) בשנת 2024 בחנה 69 סקירות שיטתיות (27 מטא-אנליזות), המורכבות מ-83 מחקרים. החוקרים העריכו את הסקירות וביצעו מטא-מטא-אנליזה כדי להעריך את היעילות של התערבויות מבוססות-מיינדפולנס להפחתת תסמיני PTSD, שהניבה גודל אפקט בינוני³², שנגזר מ-22 מטא-אנליזות ו-35 מאמרים ייחודיים. הניתוחים היו עקביים בין מקרי הביקורת וסוג ההתערבות מבוססת מיינדפולנס.

בנוסף, סקירה שיטתית [45] עדכנית שפורסמה ב-2024 בחנה את הטיפול ב-PTSD עם EMDR. הסקירה פורסמה בכתב העת *Cureus* (IF 3.6) וכללה חיפוש שיטתי במספר מסדי נתונים של מחקרים שפורסמו באנגלית בלבד. הסקירה איתרה 16 מחקרים שעמדו בקריטריונים שנקבעו. רוב המחקרים מצאו ש-EMDR הייתה עדיפה בהקלה של תסמיני PTSD בהשוואה לביקורות, כש-11 מתוך 16 המחקרים שנבחרו הדגימו שיפור בתסמיני PTSD. שלושה מחקרים נוספים ציינו שיפור בתסמיני PTSD בהשוואה לקבוצת הביקורת שהייתה מורכבת מאנשים ברשימת המתנה לטיפול. החוקרים סיכמו כי טיפול EMDR הוא טיפול שעשוי להיות מתאים ל-PTSD, למרות שחלק מהמחקרים היו בהשוואה לביקורות שנמצאים ברשימת המתנה לטיפול, ואחרים כללו מספר קטן של משתתפים. הם סיכמו כי יש צורך במחקרים עתידיים כדי להמשיך ולהבין טוב יותר את המנגנון והיישום באוכלוסיות שונות.

³² (SMD=0.41, $p < .001$)

1. Malhi, G.S.; Mann, J.J. Depression. *Lancet Lond. Engl.* **2018**, *392*, 2299–2312, doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
2. Dobrek, L.; Głowacka, K. Depression and Its Phytopharmacotherapy—A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 4772, doi:10.3390/ijms24054772.
3. Sarris, J.; Ravindran, A.; Yatham, L.N.; Marx, W.; Rucklidge, J.J.; McIntyre, R.S.; Akhondzadeh, S.; Benedetti, F.; Caneo, C.; Cramer, H.; et al. Clinician Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders with Nutraceuticals and Phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J. Biol. Psychiatry* **2022**, *23*, 424–455, doi:10.1080/15622975.2021.2013041.
4. Ng, Q.X.; Venkatanarayanan, N.; Ho, C.Y.X. Clinical Use of Hypericum Perforatum (St John's Wort) in Depression: A Meta-Analysis. *J. Affect. Disord.* **2017**, *210*, 211–221, doi:10.1016/j.jad.2016.12.048.
5. Apaydin, E.A.; Maher, A.R.; Shanman, R.; Booth, M.S.; Miles, J.N.V.; Sorbero, M.E.; Hempel, S. A Systematic Review of St. John's Wort for Major Depressive Disorder. *Syst. Rev.* **2016**, *5*, 148, doi:10.1186/s13643-016-0325-2.
6. Zhao, X.; Zhang, H.; Wu, Y.; Yu, C. The Efficacy and Safety of St. John's Wort Extract in Depression Therapy Compared to SSRIs in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ.* **2023**, *32*, 151–161, doi:10.17219/acem/152942.
7. Kholghi, G.; Arjmandi-Rad, S.; Zarrindast, M.-R.; Vaseghi, S. St. John's Wort (Hypericum Perforatum) and Depression: What Happens to the Neurotransmitter Systems? *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2022**, *395*, 629–642, doi:10.1007/s00210-022-02229-z.
8. Solomon, D.; Adams, J.; Graves, N. Economic Evaluation of St. John's Wort (Hypericum Perforatum) for the Treatment of Mild to Moderate Depression. *J. Affect. Disord.* **2013**, *148*, 228–234, doi:10.1016/j.jad.2012.11.064.
9. Christodoulou, E.; Kadoglou, N.P.E.; Kostomitsopoulos, N.; Valsami, G. Saffron: A Natural Product with Potential Pharmaceutical Applications. *J. Pharm. Pharmacol.* **2015**, *67*, 1634–1649, doi:10.1111/jphp.12456.
10. Musazadeh, V.; Zarezadeh, M.; Faghfour, A.H.; Keramati, M.; Ghoreishi, Z.; Farnam, A. Saffron, as an Adjunct Therapy, Contributes to Relieve Depression Symptoms: An Umbrella Meta-Analysis. *Pharmacol. Res.* **2022**, *175*, 105963, doi:10.1016/j.phrs.2021.105963.
11. Hooshmandi, Z.; Rohani, A.H.; Eidi, A.; Fatahi, Z.; Golmanesh, L.; Sahraei, H. Reduction of Metabolic and Behavioral Signs of Acute Stress in Male Wistar Rats by Saffron Water Extract and Its Constituent Safranal. *Pharm. Biol.* **2011**, *49*, 947–954, doi:10.3109/13880209.2011.558103.
12. Saffron (Crocus Sativus) Aqueous Extract and Its Constituent Crocin Reduces Stress-Induced Anorexia in Mice - PubMed Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21503997/> (accessed on 23 June 2024).
13. Tester, J. Saffron as an Add-on Therapy in Major Depressive Disorder. *Aust. J. Herb. Med.* **2016**, *28*, 25–26.

14. Prasad, S.; Aggarwal, B.B. Turmeric, the Golden Spice: From Traditional Medicine to Modern Medicine. In *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*; Benzie, I.F.F., Wachtel-Galor, S., Eds.; CRC Press/Taylor & Francis: Boca Raton (FL), 2011 ISBN 978-1-4398-0713-2.
15. Fusar-Poli, L.; Voza, L.; Gabbiadini, A.; Vanella, A.; Concas, I.; Tinacci, S.; Petralia, A.; Signorelli, M.S.; Aguglia, E. Curcumin for Depression: A Meta-Analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2020**, *60*, 2643–2653, doi:10.1080/10408398.2019.1653260.
16. Hofmann, S.G.; Sawyer, A.T.; Witt, A.A.; Oh, D. The Effect of Mindfulness-Based Therapy on Anxiety and Depression: A Meta-Analytic Review. *J. Consult. Clin. Psychol.* **2010**, *78*, 169–183, doi:10.1037/a0018555.
17. Sverre, K.T.; Nissen, E.R.; Farver-Vestergaard, I.; Johannsen, M.; Zachariae, R. Comparing the Efficacy of Mindfulness-Based Therapy and Cognitive-Behavioral Therapy for Depression in Head-to-Head Randomized Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis of Equivalence. *Clin. Psychol. Rev.* **2023**, *100*, 102234, doi:10.1016/j.cpr.2022.102234.
18. Linardon, J.; Messer, M.; Goldberg, S.B.; Fuller-Tyszkiewicz, M. The Efficacy of Mindfulness Apps on Symptoms of Depression and Anxiety: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Psychol. Rev.* **2024**, *107*, 102370, doi:10.1016/j.cpr.2023.102370.
19. Chayadi, E.; Baes, N.; Kiropoulos, L. The Effects of Mindfulness-Based Interventions on Symptoms of Depression, Anxiety, and Cancer-Related Fatigue in Oncology Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* **2022**, *17*, e0269519, doi:10.1371/journal.pone.0269519.
20. Hearn, J.H.; Cross, A. Mindfulness for Pain, Depression, Anxiety, and Quality of Life in People with Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *BMC Neurol.* **2020**, *20*, 32, doi:10.1186/s12883-020-1619-5.
21. Li, Y.; Chen, J.; Chen, B.; Wang, T.; Wu, Z.; Huang, X.; Li, S. Effect of Mindfulness Meditation on Depression during Pregnancy: A Meta-Analysis. *Front. Psychol.* **2022**, *13*, 963133, doi:10.3389/fpsyg.2022.963133.
22. Zhang, L.; Lopes, S.; Lavelle, T.; Jones, K.O.; Chen, L.; Jindal, M.; Zinzow, H.; Shi, L. Economic Evaluations of Mindfulness-Based Interventions: A Systematic Review. *Mindfulness* **2022**, *13*, 2359–2378, doi:10.1007/s12671-022-01960-1.
23. Strauss, C.; Bibby-Jones, A.-M.; Jones, F.; Byford, S.; Heslin, M.; Parry, G.; Barkham, M.; Lea, L.; Crane, R.; de Visser, R.; et al. Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Supported Mindfulness-Based Cognitive Therapy Self-Help Compared With Supported Cognitive Behavioral Therapy Self-Help for Adults Experiencing Depression. *JAMA Psychiatry* **2023**, *80*, 415–424, doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0222.
24. Goyal, M.; Singh, S.; Sibinga, E.M.S.; Gould, N.F.; Rowland-Seymour, A.; Sharma, R.; Berger, Z.; Sleicher, D.; Maron, D.D.; Shihab, H.M.; et al. Meditation Programs for Psychological Stress and Well-Being: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern. Med.* **2014**, *174*, 357–368, doi:10.1001/jamainternmed.2013.13018.
25. Wu, Y.; Yan, D.; Yang, J. Effectiveness of Yoga for Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychiatry* **2023**, *14*, 1138205, doi:10.3389/fpsyg.2023.1138205.

26. Vollbehr, N.K.; Stant, A.D.; Hoenders, H.J.R.; Bartels-Velthuis, A.A.; Nauta, M.H.; Castelein, S.; Schroevers, M.J.; de Jong, P.J.; Ostafin, B.D. Cost-Effectiveness of a Mindful Yoga Intervention Added to Treatment as Usual for Young Women with Major Depressive Disorder versus Treatment as Usual Only: Cost-Effectiveness of Yoga for Young Women with Depression. *Psychiatry Res.* **2024**, *333*, 115692, doi:10.1016/j.psychres.2023.115692.
27. Tan, Y.; Duan, R.; Wen, C. Efficacy of Acupuncture for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurosci.* **2024**, *18*, 1347651, doi:10.3389/fnins.2024.1347651.
28. Spackman, E.; Richmond, S.; Sculpher, M.; Bland, M.; Brealey, S.; Gabe, R.; Hopton, A.; Keding, A.; Lansdown, H.; Perren, S.; et al. Cost-Effectiveness Analysis of Acupuncture, Counselling and Usual Care in Treating Patients with Depression: The Results of the ACUDep Trial. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e113726, doi:10.1371/journal.pone.0113726.
29. Penninx, B.W.J.H.; Pine, D.S.; Holmes, E.A.; Reif, A. Anxiety Disorders. *Lancet Lond. Engl.* **2021**, *397*, 914–927, doi:10.1016/S0140-6736(21)00359-7.
30. Cavanagh, H.M.A.; Wilkinson, J.M. Biological Activities of Lavender Essential Oil. *Phytother. Res. PTR* **2002**, *16*, 301–308, doi:10.1002/ptr.1103.
31. Lis-Balchin, M.; Hart, S. Studies on the Mode of Action of the Essential Oil of Lavender (*Lavandula Angustifolia* P. Miller). *Phytother. Res. PTR* **1999**, *13*, 540–542, doi:10.1002/(sici)1099-1573(199909)13:6<540::aid-ptr523>3.0.co;2-i.
32. Kasper, S.; Müller, W.E.; Volz, H.-P.; Möller, H.-J.; Koch, E.; Dienel, A. Silexan in Anxiety Disorders: Clinical Data and Pharmacological Background. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* **2018**, *19*, 412–420, doi:10.1080/15622975.2017.1331046.
33. מאגר התרופות Available online: <https://israel drugs.health.gov.il/#!/medDetails/155%2033%2034385%2000> (accessed on 1 July 2024).
34. Akhgarjand, C.; Asoudeh, F.; Bagheri, A.; Kalantar, Z.; Vahabi, Z.; Shab-bidar, S.; Rezvani, H.; Djafarian, K. Does Ashwagandha Supplementation Have a Beneficial Effect on the Management of Anxiety and Stress? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Phytother. Res.* **2022**, *36*, 4115–4124, doi:10.1002/ptr.7598.
35. Andrade, C.; Aswath, A.; Chaturvedi, S.K.; Srinivasa, M.; Raguram, R. A Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Anxiolytic Efficacy of an Ethanolic Extract of *Withania Somnifera*. *Indian J. Psychiatry* **2000**, *42*, 295–301.
36. Chandrasekhar, K.; Kapoor, J.; Anishetty, S. A Prospective, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Safety and Efficacy of a High-Concentration Full-Spectrum Extract of Ashwagandha Root in Reducing Stress and Anxiety in Adults. *Indian J. Psychol. Med.* **2012**, *34*, 255–262, doi:10.4103/0253-7176.106022.
37. Yoga for Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials - PubMed Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697885/> (accessed on 11 July 2024).
38. Goldberg, S.B.; Riordan, K.M.; Sun, S.; Davidson, R.J. The Empirical Status of Mindfulness-Based Interventions: A Systematic Review of 44 Meta-Analyses of

- Randomized Controlled Trials. *Perspect. Psychol. Sci.* **2022**, *17*, 108–130, doi:10.1177/1745691620968771.
39. Liu, X.; Yi, P.; Ma, L.; Liu, W.; Deng, W.; Yang, X.; Liang, M.; Luo, J.; Li, N.; Li, X. Mindfulness-Based Interventions for Social Anxiety Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Res.* **2021**, *300*, 113935, doi:10.1016/j.psychres.2021.113935.
 40. Montero-Marin, J.; Garcia-Campayo, J.; Pérez-Yus, M.C.; Zabaleta-Del-Olmo, E.; Cuijpers, P. Meditation Techniques v. Relaxation Therapies When Treating Anxiety: A Meta-Analytic Review. *Psychol. Med.* **2019**, *49*, 2118–2133, doi:10.1017/S0033291719001600.
 41. Saha, S.; Jarl, J.; Gerdtham, U.-G.; Sundquist, K.; Sundquist, J. Economic Evaluation of Mindfulness Group Therapy for Patients with Depression, Anxiety, Stress and Adjustment Disorders Compared with Treatment as Usual. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **2020**, *216*, 197–203, doi:10.1192/bjp.2018.247.
 42. Yang, X.; Yang, N.; Huang, F.; Ren, S.; Li, Z. Effectiveness of Acupuncture on Anxiety Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Ann. Gen. Psychiatry* **2021**, *20*, 9, doi:10.1186/s12991-021-00327-5.
 43. Bisson, J.I.; van Gelderen, M.; Roberts, N.P.; Lewis, C. Non-Pharmacological and Non-Psychological Approaches to the Treatment of PTSD: Results of a Systematic Review and Meta-Analyses. *Eur. J. Psychotraumatology* **2020**, *11*, 1795361, doi:10.1080/20008198.2020.1795361.
 44. Jovanovic, B.; Garfin, D.R. Can Mindfulness-Based Interventions Reduce PTSD Symptoms? An Umbrella Review. *J. Anxiety Disord.* **2024**, *104*, 102859, doi:10.1016/j.janxdis.2024.102859.
 45. Vereecken, S.; Corso, G. Revisiting Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapy for Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Discussion of the American Psychological Association's 2017 Recommendations. *Cureus* *16*, e58767, doi:10.7759/cureus.58767.