

# TABLETTÁK PERCEPTUÁLIS JELLEMZŐI ÁLTAL GENERÁLT MELLÉKHATÁS-ELVÁRÁSOK ÉS PSZICHOLOGIAI HÁTTERÜK

KÖTELES FERENC<sup>1</sup> – BÁRDOS GYÖRGY<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>ELTE Személyiség- és Egészségpszichológiai Tanszék, Budapest

<sup>2</sup>ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszék, Budapest

(Beérkezett: 2008. június 3.; elfogadva: 2008. október 29.)

*Cél:* A gyógyszer mellékhatások egy része nem-specifikus eredetű (nocebo-hatás), s ezen belül is részben a gyógyszerek perceptuális jellemzői (szín, méret stb.) által kiváltott elvárásokra, részben egyes hajlamosító személyiségvonásokra vezethető vissza. Jelen munka célja e tényezők és a várt mellékhatások közötti kapcsolatok vizsgálata volt. *Módszer:* A résztvevők (118 alsóéves egyetemi hallgató) 6 különböző színű/méretű tabletták esetén 10 gyakori nem-specifikus gyógyszer mellékhatás jelentkezésének valószínűségét becsülték meg, valamint személyiség-kérdőíveket (STAI-T, LOT-R, PHQ-15, SSAS) töltöttek ki. *Eredmények:* A különböző kinézetű tabletták mind a 10 mellékhatás tekintetében szignifikánsan különböztek egymástól, a várt mellékhatások súlyosságát leginkább a szomatizációs hajlam (Szubjektív Testi Tünetek 15 kérdőív, PHQ-15) és a szomatosenzoros amplifikáció (SSAS) alapján lehetett előre jelezni. Az útvonalelemzés alapján a vonásszorongás (STAI) és a nem hatása csak közvetetten, a fenti két tényezőn keresztül érvényesült, a diszpozicionális optimizmus pedig egyáltalán nem befolyásolta a várt tünetesszámot. *Következtetések:* Egy gyógyszer külső jellemzői specifikus mellékhatás-mintázatot indukálhatnak, míg a személyiségtényezők a panaszok várt súlyosságára gyakorolnak befolyást. A nem-specifikus mellékhatások többféle módon lehetnek hatással a gyógyszerre, pl. a compliance csökkentésével vagy egyes specifikus mellékhatások felerősítésével (interakció). A gyógyszerek külalakjának meghatározása során e szempontokat is figyelembe kellene venni (intelligens gyógyszertervezés).

**Kulcsszavak:** nocebo, nem-specifikus mellékhatások, elvárások, szomatizáció, amplifikáció, optimizmus, intelligens gyógyszertervezés

---

\* Levelező szerző: Dr. Bárdos György, ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/C. E-mail: bardosgy@ludens.elte.hu

Claridge 1970-ben megjelent munkájában a gyógyszerek hatását és hatékonyságát meghatározó tényezőket a következők szerint csoportosította (*a teljes gyógyszerhatás elve*): a hatóanyagok farmakológiai hatása, az orvos, a beteg és a gyógyszer (kezelés) jellemzői, valamint a környezet tulajdonságai. Helman (2001) orvosi antropológiai modelljében mindezt kiegészítette a makrokontextus (kultúra) hatásaival. A farmakológiai hatáson kívüli komponenseket szokás nem-specifikus gyógyszerhatásnak vagy tágabb értelemben vett placebo-hatásnak nevezni (szűkebb értelemben csak a gyógyszerhez közvetlenül kapcsolódó hatások tartoznak ide). Bár számos szerző megjegyzi azt, hogy nem igazán szerencsés a "nem-specifikus" kifejezés használata, hiszen ezek a hatások nagyon is specifikusak lehetnek (Kirsch 1997), a fogalom mégis általánosan elfogadottá vált a placebo-irodalomban.

Nagyon hasonló, holisztikus megközelítést jelent Moerman jelentésválasz-fogalma (*meaning response*) is: a jelentésválasz nem más, mint a betegség kezelésének szimbolikus komponensei által kiváltott élettani és pszichológiai hatások összessége (Moerman 2002). Placebo-elméletében szintén a szimbolikus elemek és az ún. top-down-folyamatok fontosságát hangsúlyozza Brody (2000), illetve a korai placebo-kutatás egyik vezéralakja, Stewart Wolf is (1959).

Tágabb értelemben tehát a nem-specifikus módon kiváltott kedvező élettani-pszichológiai változásokat nevezzük placebo-hatásnak (Benson és Epstein 1975; Benson és Friedman 1996). Ezzel szemben a nocebo-hatásnak többféle megközelítése született (összefoglalás: Köteles és Bárdos 2009a), mi jelen munkában Bootzin és Bailey nyomán (2005) a legtágabb értelmezést fogadjuk el: ide tartoznak az indifferens anyagok „okozta” káros hatások, az eleve károsnak vagy negatívnak szánt hatások (pl. az orvosi antropológia által leírt rontó szerek vagy átkok hatásai), valamint a placebo klinikai vizsgálatok során okozott mellékhatásai egyaránt. A nocebo-hatásért felelős tényezők legalább annyira sokrétűek, mint azt a placebo vonatkozásában már láttuk. Munkánkban e tényezők egyikét, méghozzá a gyógyszerek perceptuális tulajdonságainak potenciális (szín, alak, méret) szerepét vizsgáljuk a nem-specifikus gyógyszer mellékhatások (nocebo-hatás) kiváltásában. Itt érdemes megjegyezni, hogy a táplálékok színe is hordozhat jelentést, részben tanult asszociációk alapján, részben valószínűleg öröklötten: jól ismert pl. a kék szín által kiváltott averzió, ami a romlott, rohadó ételek színével hozható összefüggésbe és a mérgezősek elkerülését célozza (Varga és mtsai 1992).

A gyógyszer külalakja által kiváltott pozitív elvárásokkal és hatásokkal kapcsolatban számos vizsgálatot ismerünk (összefoglaló: Moerman 2002; de Craen és mtsai 1996), jóval kevesebb empirikus eredmény van ugyan-

akkor a negatív hatások vonatkozásában. Ezekben a kutatásokban rendszerint nem találtak különbséget a különböző színű tabletták vagy kapszulák által kiváltott mellékhatásokban (Glaser és Whittow 1953; Gowdey és mtsai 1967; Shapira és mtsai 1970; Cattaneo és mtsai 1970). Saját korábbi, a tabletták perceptuális tulajdonságai által generált elvárásokat kutató vizsgálatunkban (Köteles és Bárdos 2007) ugyanakkor a mellékhatásokkal kapcsolatban is meglepően markáns eredményeket kaptunk: a felsorolt mellékhatások közül a piros tablettaszínhez a *gyomorégést*, a *szívdobogásérzetet* és a *magas vérnyomást*, a sárgához az *élénkséget*, míg a fehérhez a *szellemi tompaságot*, *álmosságot* kötötték a résztvevők. Uhlenhuth és munkatársai (1998) olyan szorongásos betegeket vizsgáltak, akik egy új gyógyszerformára tértek át (miközben a hatóanyag és a dózis változatlan maradt). A váltás kapcsán a tapasztalt mellékhatások gyakorisága 24%-ról 60%-ra ugrott fel, s mindez leginkább a fokozott szorongásra volt visszavezethető (a szorongás és a nocebo-reakció kapcsolatát lásd később).

A nem-specifikus hatásokért/mellékhatásokért felelős másik lehetséges faktort egyes személyiségvonások jelenthetik. A placebo-irodalom 70 éve visszatérő témája az ún. reaktor-személyiség vagy legalábbis a placebo-választ elősegítő személyiségjegyek létezése (összefoglaló: Köteles és Bárdos 2008a, 2008b). Jó néhány olyan vonást ismertünk, amivel kapcsolatban valószínűsíthető ez a kapcsolat (pl. társas konformitás, optimizmus, szorongás), ám nagyon kevés modern, módszertanilag is elfogadható kutatási eredmény áll rendelkezésre (pl. az optimizmus vonatkozásában: Geers és mtsai 2005, 2007).

Valamivel tisztább a helyzet a nocebo-reakciók személyiség-korrelátumainak tekintetében: úgy tűnik, hogy általában a neuroticizmus, s ezen belül a szorongás magas szintje hajlamosít a testi tünetek fokozott megjelenésére, illetve bizonyos mértékig a problémák testi tünetek formájában történő megélésére (szomatizáció) is (Barsky 1979; Köteles és Bárdos 2009a). Szorongásos panaszokkal küzdő betegeknél a szokásosnál gyakoribbak a nem-specifikus mellékhatások vagy a spontán észlelt tünetek, amelyek sokszor nem mások mint a szorongás testi jelei (Ferguson 1993; Pennebaker 1994). A szorongás az orvossal és/vagy a gyógyító környezettel kapcsolatos korábbi rossz tapasztalatok miatt is felléphet, illetve erősödhet (pl. Gliedman és mtsai 1957; Whitehorn 1958; Barsky 1983; Olshansky 2007).

Bár az utóbbi időben vitatják a zsigeri és perceptuális információk felerősítésére való hajlam (szomatoszenzoros amplifikáció; Barsky és mtsai 1988, 1990) és a szomatizáció között feltételezett ok-okozati kapcsolat létét (Aronson és mtsai 2001), a szomatoszenzoros amplifikáció szerepe a tünetek felerősítésében megkérdőjelezhetetlennek tűnik. Az egészséggel/betegséggel kapcsolatos aggodalmak egyrészt tovább növelik a szorongási

szintet, másrészt folyamatos önmonitorozást indukálnak (Keeley 2002). A kapcsolat egy másik lehetséges magyarázata tehát a következő: a szorongás miatt nő az észlelt testi tünetek száma/súlyossága, ami egyrészt fokozza a szorongás mértékét, másrészt pedig a tünetekre való fókuszálással azok észlelt súlyossága is tovább nő. Brown modellje (2006) szerint a testi érzéklethez (pl. korábbi tapasztalatok vagy a kultúra hatására) nem adekvát kognitív reprezentáció (ún. *rogue-representation*) kapcsolódik, és végső soron ez indítja be és tartja fenn a fokozott figyelem – szorongás ördögi körét. Az amplifikáció minden bizonnyal működik a nem-specifikus gyógyszer mellékhatások esetében is, hiszen a betegek pontosan tudják, hogy mellékhatások lehetségesek és pontosan mire kell figyelniük (vagyis megfelelő elvárásokkal bírnak a tünetek célzott kereséséhez). Érdeemes megjegyezni azt, hogy e hatások orvosi szempontból nézve rendszerint enyhék, közvetlenül nem veszélyesek (de közvetve igen, amikor pl. a gyógyszeresedés felfüggesztését okozzák), ám ehhez mérten aránytalanul nagy szenvedést okoznak.

Geers és munkatársai (2005) elegáns kísérletben bizonyították a pesszimizmus lehetséges szerepét a nocebo-hatások kialakulásában: vizsgálatukban placebo-tabletta bevétele után a kevésbé optimista személyek jóval több mellékhatásról számoltak be, mint az optimistábbak. Úgy tűnik, hogy az optimizmus szintén nem választható el egyértelműen a neuroticizmustól (Szondy 2006), tehát (a szorongáshoz hasonlóan) végső soron itt is az érzelmi labilitás, fokozott emocionalitás játszhatja a kulcsszerepet a tünetképzés folyamatában.

A nocebo-típusú panaszok (nem-specifikus egészségproblémák) kapcsán a legtöbb vizsgálat a nők fokozott érzékenységet mutat ki (pl. Green 1962, 1964; Rickels 1965; Spriet és mtsai 1977; Pennebaker 1994; Ströhle 2000), bár a nemek közötti különbség nem jelentős mértékű. Casper és munkatársai placebo-mellékhatás vizsgálatában (2001) a nők 38,5%-a és a férfiak 30,1%-a jelentett legalább egyféle tünetet. Tünetriportok esetében egyébként a nők csak retrospektív helyzetben számolnak be több tünetről, a pillanatnyilag észlelt tünetek monitorozása esetén a nemi különbség rendszerint eltűnik (Pennebaker 1982).

A felsorolt tényezőkön túl még egy további faktor is szóba kerülhet a nem-specifikus gyógyszer mellékhatások vonatkozásában: ez pedig a korábbi tapasztalatok szerepe. Számos szerző felveti a család, a nevelés (és a kultúra) szerepét egyrészt a betegségek definiálásában, másrészt a tünetek megélésében, felerősítésében vagy éppen gyengítésében (összefoglaló: Barsky 1979; Moerman 2002; Bárdos 2003).

Jelen vizsgálat célja egyrészt saját korábbi vizsgálatunk (Köteles és Bárdos 2007) mellékhatás-elvárásokkal kapcsolatos eredményeinek némileg

más módszerrel való reprodukálása, másrészt az elvárások háttérében álló potenciális személyiségváltozók hatásának vizsgálata volt. Hipotézisünk szerint a tabletták külalakja elsősorban a várt mellékhatások típusát befolyásolja (vagyis a különböző kinézetű tabletták eltérő mellékhatás-spektrummal jellemezhetőek), míg a pszichológiai háttérváltozók és a korábbi tapasztalatok azok várt súlyosságára hatnak.

## MÓDSZEREK

### Résztevők

A vizsgálathoz statisztikailag minimálisan szükséges mintaméret a többváltozós regresszióanalízisre kalkulálva (8 független változó;  $\beta = 0,05$ ;  $1-\beta = 0,8$ ; közepes hatásméret:  $ES = 0,15$ ) 109-főnek adódott, ezért a minta kívánatos méretét 120 főben határoztuk meg (a minta méretével és a próbák erejével kapcsolatos összes a priori és post hoc számítást a G\*Power 3 program segítségével végeztük el, lásd Faul és munkatársai 2007). A kérdőívet végül 118 egyetemi hallgató (19 és 25 év között, átlagéletkor:  $20,8 \pm 1,36$  év; 41,2% férfi) töltötte ki. A kitöltők között nem voltak orvostanhallgatók és gyógyszerészhallgatók, a vizsgálatban mindenki önkéntesen vett részt és a kitöltésért nem kapott sem anyagi, sem más jellegű (pl. kreditpont) jutalmazást.

### Kérdőív

A vizsgálatban használt kérdőív első részében 6 különböző színű és méretű/formájú tablettá (lásd 1. táblázat) eredeti méretű színes fényképét kellett megnézni és 10 gyakori, nem-specifikus jellegű gyógyszer mellékhatás (*fejfájás / izgatottság, ingerlékenység / gyomorfájás, gyomorégés / szívdobogásérzet, gyors szívverés / szellemi tompaság, álmoság / émelygés, hányinger / magas vérnyomás / hasmenés, laza széklet / szédülés / fáradtság, erőtlenység*) jelentkezésének a valószínűségét kellett 1..5-ös skálán megbecsülni. Minden tablettá esetében megkérdeztük azt is, hogy a kitöltő szerint milyen gyógyszer (név vagy hatás) lehet a képen.

1. táblázat. A vizsgálatba bevont tabletták jellemzői (rövidítések: FKö = fehér, közepes méretű kerek; PKi = piros, kisméretű kerek; KKi = kék, kisméretű, kerek; FKl = fehér, kisméretű kerek; SKi = sárga, kisméretű kerek, FO = fehér, oblong)

Rövidítés	Szín	Forma	Méret
FKö	fehér	kerek	Ø = 13 mm
PKi	piros	kerek	Ø = 6 mm
KKi	kék	kerek	Ø = 6 mm
FKl	fehér	kerek	Ø = 6 mm
SKi	sárga	kerek	Ø = 6 mm
FO	fehér	oblong	hossz = 18 mm

Ezután rákérdeztünk az utóbbi egy évre vonatkoztatva a gyógyszer-szedés gyakoriságára (1: *egyszer sem*, 2: *1-5 alkalommal*, 3: *havonta 1-2-szer*, 4: *hetente 1-2-szer*, 5: *még többször*), a mellékhatások tapasztalt múltbeli gyakoriságára a szűkebben vett családi körben (1: *soha*, 2: *nagyon ritkán*, 3: *időnként*, 4: *gyakran*, 5: *mindig*), valamint a személyesen tapasztalt mellékhatások számára is.

A kérdőív utolsó részében 4 személyiségskálát (lásd alább) kellett kitölteni. A kérdőív kitöltése kb. 20-25 percet vett igénybe, ennek során a résztvevők nem számoltak be problémákról.

## Felhasznált pszichológiai skálák

### Testi tünetek, szomatizáció (PHQ-15)

A Kroenke és munkatársai által összeállított és validált (2002), 15 tételes skála (Szubjektív Testi Tünet Skála – Patient Health Questionnaire Somatic Symptom Severity Scale) lényegében a szomatizációval (is) kapcsolatba hozható, gyakori testi tünetek előfordulásának gyakoriságát számszerűsíti 0 és 2 között. A mérőeszköz természetesen nem képes elkülöníteni az orvosilag megmagyarázható és meg nem magyarázható tüneteket, így nem tekinthető a szomatiform zavarok diagnosztikus eszközének. Kroenke (2006) ugyanakkor javasolja egy tágabb és a gyakorlatban jobban használható diagnosztikus kategória (PSD – Physical Symptom Disorder) felállítását, aminek egyik diagnosztikai eszköze e skála lehetne. Magyar mintán két esetben használták más kérdőívek validálására (Stauder és Konkoly Thege 2006; Salavecz és mtsai 2006), az e vizsgálatokban tapasztalt együttjárások iránya és erőssége megfelelt az elvártaknak. A skála nemzetközi vizsgálatokban tapasztalt belső reliabilitása 0,79-0,8 körül volt, jelen vizsgálatban 0,723-nak adódott.

### *Vonásszorongás (STAI-T)*

Az általános szorongási szint mérésére a Spielberger-féle Állapot- és Vonásszorongás Kérdőív magyar változatának (Sipos és mtsai 1994) 20 tételét használtuk. A kérdőív használata nagyon elterjedt, belső reliabilitása rendszerint kiemelkedően magas (pl. Stauder és Konkoly Thege 2006 adatai alapján 0,93), amit jelen vizsgálat is megerősített (Cronbach- $\alpha$  = 0,871).

### *Diszpozicionális optimizmus (LOT-R)*

Scheier és munkatársai 1994-ben adták közre a diszpozicionális optimizmust mérő skála átdolgozott változatát (Life Orientation Test Revised). Az új változat megbízhatósága (Cronbach- $\alpha$  = 0,78) és validitása (diszkriminatív validitás a neuroticizmussal, a vonásszorongással és az önértékeléssel szemben) jónak adódott, ugyanakkor a mai napig vita tárgyát képezi, hogy a skála egy egységes optimizmus-konstrukciót mér-e, aminek alacsony értékei jelentik a pesszimista hozzáállást (vizsgálatunkban ezt a megközelítést fogadtuk el), vagy két egymástól többé-kevésbé független változót (optimizmus és pesszimizmus; Vautier és mtsai 2003; Vautier és Raufaste 2006; Herzberg és mtsai 2006). Nem találtunk publikációt a revideált skála magyar változatáról, jelen vizsgálatban a mérőeszköz belső reliabilitása (Cronbach- $\alpha$  = 0,784, 6 tétel) és validitása (lásd később) egyaránt megfelelőnek mutatkozott.

### *Szomatoszenzoros amplifikáció (SSAS)*

A Barsky és munkatársai által (1988, 1990) megalkotott 10 tételű skála a viszceroszenzoros (fájdalom, éhség) és szenzoros (hideg-meleg, zaj stb.) információkkal kapcsolatos érzékenységet és ezen keresztül a bejövő érzékek felerősítésének hajlamát méri. Az angol és a holland változat alapján a mérőeszköz különböző skálákkal mért szorongással 0,46–0,47, a depresszióval 0,31–0,38, míg a szomatizációs hajlammal 0,33–0,51-es korrelációt mutatott (Barsky és mtsai 1990; Spinhoven és van der Does 1997). A skála magyar változatáról szintén nem találtunk publikációt, vizsgálatunk alapján megbízhatósága még elfogadható szinten (Cronbach- $\alpha$  = 0,61) állt, validitása pedig megfelelő volt (lásd később).

## EREDMÉNYEK

A kiértékelés első lépéseként megvizsgáltuk a felhasznált pszichológiai változók és a várt átlagos tünetszám együttjárását (2. táblázat), ami azért is fontos volt, mivel a vizsgálatban felhasznált 2 skála (LOT-R; SSAS) esetében a magyar változatról nem állt rendelkezésre validálási adat. A nagy-

2. táblázat. A vizsgált változók együttjárásai (Pearson-korrelációk; szignifikanciaszintek a Bonferroni-korrekciót követően: n.s.: nem szignifikáns; \*:  $p < 0,005$ ; \*\*:  $p < 0,001$ )

N = 115	Várt tünet-szám	Testi tünetek (PHQ-15)	Vonásszorongás (STAI)	Optimizmus (LOT-R)	Szomatoszenzoros amplifikáció (SSAS)
Várt tünetszám	1	-	-	-	-
Testi tünetek (PHQ-15)	0,355*	1	-	-	-
Vonásszorongás (STAI)	0,269*	0,452**	1	-	-
Optimizmus (LOT-R)	-0,125 <sup>n.s.</sup>	-0,17 <sup>n.s.</sup>	-0,647**	1	-
Szomatoszenzoros amplifikáció (SSAS)	0,317*	0,454**	0,342**	-0,126 <sup>n.s.</sup>	1

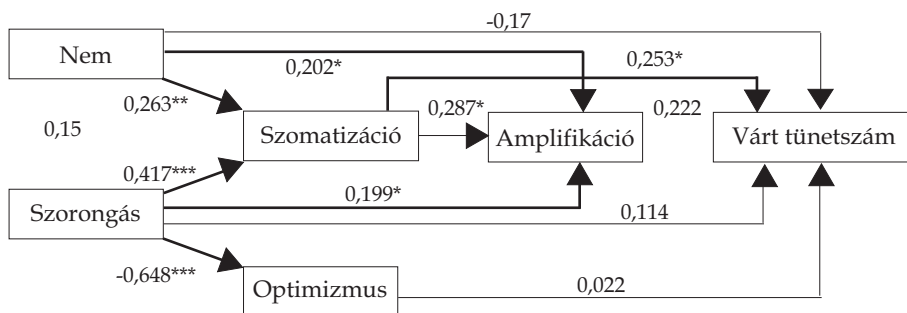
számú korrelációs vizsgálat miatt az elfogadható szignifikanciaszintet  $p < 0,005$ -re csökkentettük.

A következő fázisban több lépésben (3 blokk) többváltozós lineáris regresszióanalízist végeztünk, aminek kimeneti változója az összes mellékhatás-értékelés (6 tabletta x 10 hatás) átlagpontszáma volt, magyarázó változói pedig a következők: *nem* (a változók beléptetésének első blokkja), *gyógyszersedési gyakoriság*, *mellékhatások gyakorisága a családban*, *saját magán tapasztalt mellékhatások száma* (második blokk), *testi tünetek (PHQ-15)*, *optimizmus (LOT-R)*, *szomatoszenzoros amplifikáció (SSAS)*, *vonásszorongás (STAI)* (harmadik blokk). A blokkok beléptetése STEPWISE módszerrel történt, a három blokkból csak a legutolsó beléptetése után adódott szig-

3. táblázat. A várt mellékhatások átlagpontszámát előrejelző többváltozós lineáris regresszióanalízis fontosabb paraméterei az összes magyarázó változó beléptetése után (részletesebben lásd a szövegben)

ANOVA (N = 115)				Regressziós modell			
R <sup>2</sup>	p	a próba ereje (post hoc)	hatásméret (ES) (post hoc)	Magyarázó változó	Béta [95% KI]	t	p
				(Konstans)	-	4,334	0,000
0,15	< 0,001	0,89	0,176	Testi tünetek	0,725 [0,404-1,046]	4,47	0,000





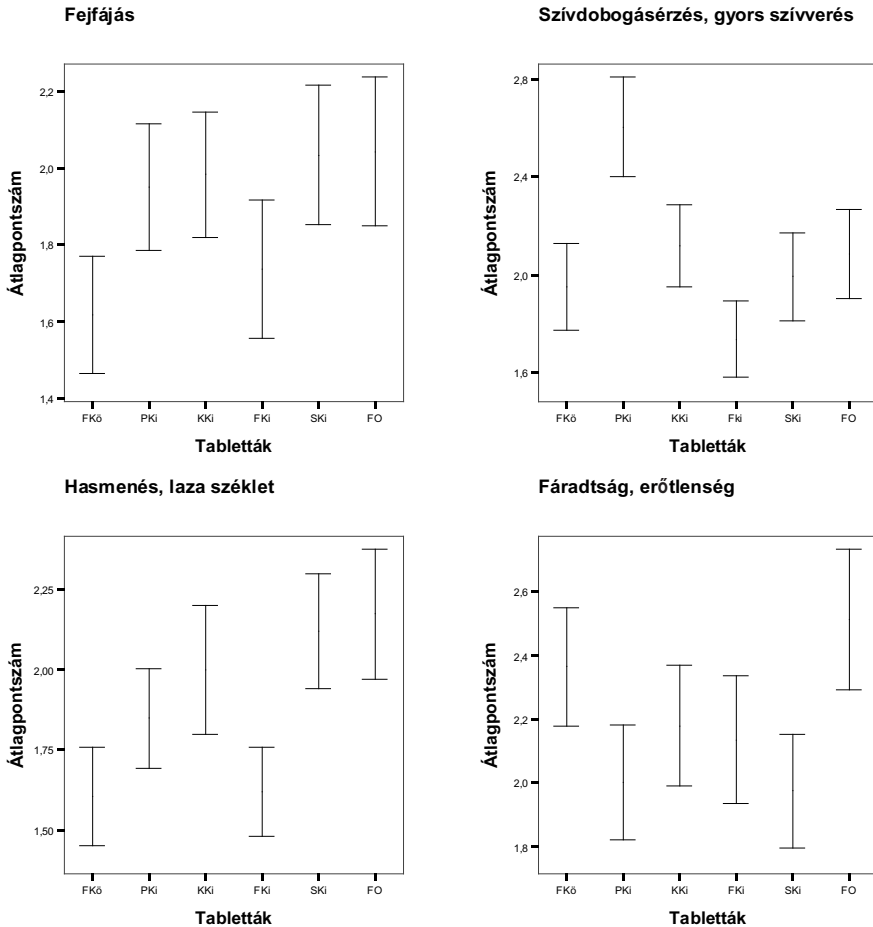
1. ábra. A vizsgált változók kölcsönhatásának modellje az útvonalelemzés során kapott standardizált regressziósúlyok feltüntetésével. Az ábrán a modellben feltételezett, de szignifikánsnak nem bizonyult útvonalak is szerepelnek (\*:  $p < 0,05$ ; \*\*\*:  $p < 0,01$ , \*\*:  $p < 0,001$ )

nifikáns eredmény. Az egyenlet fontosabb paramétereit a 3. táblázat foglalja össze.

Útvonalelemzéssel (az AMOS 4.01 program segítségével) ellenőriztük a nem és a vizsgált pszichológiai változók várt tünetszámra gyakorolt hatásának modelljét (1. ábra). Az általunk megalkotott modell megfelelően illeszkedett az adatokhoz (CMIN = 4,664;  $df = 3$ ;  $p = 0,198$ ; RMSEA = 0,069; CFI = 0,999; TLI = 0,994; NFI = 0,998).

A vizsgálat második hipotézisének ellenőrzéséhez minden mellékhatás (összesen 10 féle) esetében összetartozó mintás (*repeated measure*) ANOVA-t futtattunk. A varianciaanalízisek minden esetben szignifikáns különbségeket mutattak (mind a tíz esetben  $p < 0,001$ , a próbák észlelt ereje minden esetben nagyobb volt 0,99-nél). A post hoc elemzések szerint a kerek piros tabletta (PKi) három esetben (*izgatottság, ingerlékenység / palpitáció, gyors szívverés / magas vérnyomás*) mutatott az összes többinél szignifikánsan magasabb átlagértéket, míg a kisméretű kerek fehér tablettát (FKi) a *gyomor-fájás, gyomorégés* vonatkozásában az összes többinél veszélytelenebbnek értékelték. Általában jellemző volt a fehér tabletták kiemelkedése a nyugtató hatással kapcsolatba hozható mellékhatások (*szellemi tompaság, álmos-ság / fáradtság, erőtlenység*) tekintetében, valamint a fehér oblong (FO) tabletta és az emésztőszervi panaszok (*gyomor-fájás, gyomorégés / émelygés, hányinger / hasmenés, laza széklet*) kapcsolata. Példaként nézzük meg négy mellékhatástípus (*fejfájás / palpitáció, gyors szívverés / hasmenés, laza széklet / fáradtság, erőtlenység*) várt átlagos valószínűségének eloszlását (2. ábra).

Mivel az egyes tabletták „összesített veszélyességére” is kíváncsiak voltunk, az egy-egy tablettához tartozó mellékhatáspontszámokat átlagolva összetartozó mintás (*repeated measure*) ANOVA-t futtattunk. A varianciaanalízis  $p < 0,001$  szinten szignifikáns különbségeket mutatott

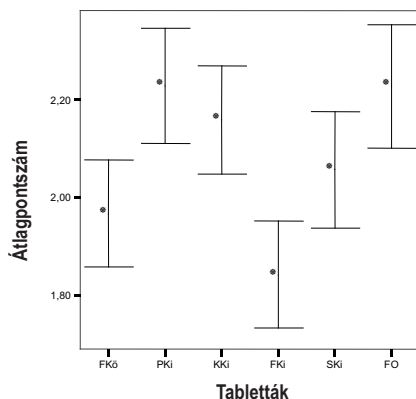


2. ábra. Négy mellékhatástípus várt valószínűségének eloszlása tabletták szerint (átlagok és 95%-os konfidenciaintervallumok)

(a próba észlelt ereje 1,0 volt), a tabletták pontszámainak eloszlását a 3. ábra mutatja be.

## MEGBESZÉLÉS

A vizsgálatba bevont négy pszichológiai mérőeszköz közötti korrelációk iránya és nagysága megfelelt az elvártaknak (és a korábbi magyar vizsgálatokban tapasztaltaknak). A Bonferroni-korrekciót is figyelembe véve a diszpozicionális optimizmus (LOT-R) és az amplifikáció, valamint a testi tünetek között nem volt szignifikáns együttjárás, viszont meglehetősen



3. ábra. A hat tablettá átlagos összesített mellékhatáspontszámának eloszlása (átlagok és 95%-os konfidenciaintervallumok)

erősnek mutatkozott ( $r = -0,65$ ) a vonásszorongással való korreláció. A szomatoszenzoros amplifikáció (SSAS) közepesen erős kapcsolatban állt a testi tünetekkel ( $r = 0,45$ ) és a vonásszorongással ( $r = 0,34$ ). Ezek az eredmények a két skála magyar verziójának jó validitását támasztják alá, legalábbis a vizsgált populáció tekintetében.

Nem sikerült megerősíteni a potenciális előzetes tapasztalatok (gyógyszereszedési gyakoriság, mellékhatások jelentkezésének gyakorisága a családban és saját magán) szerepét a mellékhatás-elvárások erősségének tekintetében, ennek oka lehetett az érintett skálák kis varianciája (senki sem számolt be pl. háromnál több személyesen tapasztalt mellékhatásról) vagy a résztvevők korából fakadó viszonylagos tapasztalatlanság is.

Az egyes tablettákkal leginkább összefüggésbe hozott mellékhatás-elvárások jórészt összhangban állnak saját korábbi vizsgálatunk (Köteles és Bárdos 2007) eredményeivel (itt a hatások összevonása után a nyugtató típusú hatásokhoz/mellékhatásokhoz a fehér, míg a serkentőkhöz leginkább a piros és a sárga színt kapcsolták). A különbségek többek között abból adódhattak, hogy itt konkrét színű, alakú és méretű tablettákról volt szó, míg a korábbi vizsgálat méret és alak szempontjából összevont információon alapult. Egybecsengenek az eredmények azzal az általános tapasztalattal is, miszerint a fehér, a kék és a zöld színű tabletták inkább nyugtató-csillapító, míg a sárgák és pirosak inkább serkentő-élénkítő típusú elvárásokat indukálnak (de Craen és mtsai 1996).

Úgy tűnik, léteznek a mellékhatások szempontjából veszélyesebb és kevésbé veszélyes kinézetű tabletták: az összesített értékelés (3. ábra) alap-

ján az előbbieik közé tartozik a kisméretű kerek piros és kék, valamint az oblong fehér tableta, míg az utóbbiakat a kis- és közepes méretű kerek fehér tabletták képviselik.

A mellékhatás-elvárások háttérében álló személyiségváltozók tekintetében részben szintén sikerült megerősíteni az irodalmi adatokat: úgy tűnik, hogy a szorongás, a szomatizációs tendencia, a tünetek felerősítésének hajlama (szomatoszenzoros amplifikáció), valamint a női nem egyaránt a nem-specifikus gyógyszer mellékhatások „pszichológiai rizikófaktorának” tekinthető. Az útvonalanalízis érdekes tanulsága viszont az, hogy a szorongás és a nem közvetlenül nem befolyásolta szignifikáns mértékben a várt tünetszámot, a hatás közvetett volt: a szomatizáción és az amplifikáción keresztül érvényesült. Ellentétben áll viszont az irodalmi adatokkal (Geers és mtsai 2005) az a tény, hogy a diszpozicionális optimizmus és az átlagos tünetpontoszám között nem találtunk együjtjárást.

A gyógyszerek perceptuális jellemzői által generált placebo-elvárásokról vagy konkrét nem-specifikus mellékhatásokról lényegében nem esik szó a témakör modern irodalmában. Gyanúnk szerint ugyanakkor ezek az elvárások jelentős elrettentő erőt képviselhetnek egy-egy új gyógyszer szedése esetén, emellett a betegtájékoztatókon felsorolt egyes mellékhatásokat is felerősíthetnek (interakció). Másrészt gyógyszer szedés esetén sokan fokozottan figyelik az esetleges mellékhatások jelentkezését, s mivel ezek az elvárások irányíthatják és fókuszálhatják a figyelmet, végső soron más eredetű vagy akár ártalmatlan mindennapi tüneteket is az adott gyógyszernek tulajdoníthatunk (attribúciós hiba; Köteles és Bárdos 2009a). Mindezt felveti azt, hogy a gyógyszerek külalakjának megtervezése során érdemes lenne – a marketingszemponatok mellett – mindezt szintén figyelembe venni (intelligens gyógyszertervezés; Köteles és Bárdos 2009b).

A jelen vizsgálat validitását és általánosíthatóságát leginkább korlátozó egyik tényező maga a mintapopuláció (egészséges egyetemi hallgatók). Emellett nem a konkrétan tapasztalt tüneteket, csupán a résztvevők elvárásait vizsgáltuk egy elképzelt helyzet alapján. Mivel az eredmények jól egybecsengenek a korábban tapasztaltakkal, érdemes lenne a vizsgálatot valós kísérleti helyzetben (pl. konkrét gyógyszer vagy placebo-tabletta beszedését követő tünetriportok formájában) megismételni – az így kapott eredmények külső validitása jóval nagyobb lenne és általánosabb következtetések levonására is feljogosítana.

## Irodalom

- Aronson, K. R., Barrett, L. F., Quigley, K. S. (2001): Feeling your body or feeling badly. Evidence for the limited validity of the Somatosensory Amplification Scale as an index of somatic sensitivity. *Journal of Psychosomatic Research*, 51: 387–394.
- Bárdos Gy. (2003): *Viselkedésélettan I: Pszichovegetatív kölcsönhatások*. Scolar, Budapest.
- Barsky, A. J. (1979): Patients who amplify bodily sensations. *Annals of Internal Medicine*, 91: 63–70.
- Barsky, A. J. (1983): Nonpharmacologic aspects of medication. *Archives of Internal Medicine*, 143: 1544–1548.
- Barsky, A. J., Goodson, J. D., Lane, R. S., Cleary, P. D. (1988): The amplification of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 50: 510–519.
- Barsky, A. J., Wyshak, G., Klerman, G. L. (1990): The Somatosensory Amplification Scale and its relationship to hypochondriasis. *Journal of Psychiatric Research*, 24: 323–334.
- Benson, H., Epstein, M. D. (1975): The placebo effect: a neglected asset in the care of patients. *Journal of the American Medical Association*, 232: 1225–1227.
- Benson, H., Friedman, R. (1996): Harnessing the power of the placebo effect and renaming it “remembered wellness”. *Annual Reviews of Medicine*, 47: 193–199.
- Bootzin, R. R., Bailey, E. T. (2005): Understanding placebo, nocebo, and iatrogenic treatment effects. *Journal of Clinical Psychology*, 61: 871–880.
- Brody, H. (2000): *The placebo response*. Harper Collins, New York.
- Brown, R. J. (2006): Medically unexplained symptoms: a new model. *Psychiatry*, 5: 43–47.
- Casper, R. C., Tollefson, G. D., Nilsson, M. E. (2001): No gender differences in placebo responses of patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 49: 158–160.
- Cattaneo, A. D., Lucchelli, P. E., Filipucci, G. (1970): Sedative effects of placebo treatment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 3: 43–45.
- Claridge, G. (1970): *Drugs and human behaviour*. Praeger Publishers, New York, Washington.
- de Craen, A. J., Roos, P. J., Leonard de Vries, A., Keijnen, J. (1996): Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *British Medical Journal*, 313: 1624–1626.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A. (2007): G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39: 175–191.
- Ferguson, J. M. (1993): Alprazolam XR: patient acceptability, safety, and tolerability. *Psychiatric Annals*, 23: 20–26.
- Geers, A. L., Helfer, S. G., Kosbab, K., Weiland, P., Landry, S. J. (2005): Reconsidering the role of personality in placebo effects: Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of Psychosomatic Research*, 58: 121–127.
- Geers, A. L., Kosbab, K., Helfer, S. G., Weiland, P., Wellman, J. A. (2007): Further evidence for individual differences in placebo responding: An interactionist perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 62: 563–570.
- Glaser, E. M., Whittow, G. C. (1953): Evidence for a non-specific mechanism of habituation. *Journal of Physiology*, 122: 43P–44P.
- Gliedman, L. H., Gantt, H. W., Teitelbaum, H. A. (1957): Some implications of conditional reflex studies for placebo research. *American Journal of Psychiatry*, 113: 1103–1107.
- Gowdey, C. W., Hamilton, J. T., Philp, R. B. (1967): A controlled clinical trial using placebos

- in normal subjects: a teaching exercise. *Canadian Medical Association Journal*, 96: 1317–1322.
- Green, D. M. (1962): Side effects. *Federation Proceedings*, 21: 179.
- Green, D. M. (1964): Pre-existing conditions, placebo reactions, and “side effects”. *Annals of Internal Medicine*, 60: 255–265.
- Helman, C. G. (2001): Placebos and nocebos: the cultural construction of belief. In: Peters, D. (ed.): *Understanding the placebo effect in complementary medicine*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 3–16.
- Herzberg, P. Y., Glaesmer, H., Hoyer, J. (2006): Separating Optimism and Pessimism: A robust psychometric analysis of the revised life orientation test (LOT-R). *Psychological Assessment*, 18 (4): 433–438.
- Keeley, R. (2002): When are medication side effects due to the nocebo phenomenon? Letter to the editor. *Journal of the American Medical Association*, 287 (19): 2503.
- Kirsch, I. (1997): Specifying nonspecifics: psychological mechanisms of placebo effects. In: Harrington, A. (ed.): *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Harvard University Press, Cambridge, 166–186.
- Köteles F., Bárdos Gy. (2007): Tabletták várt hatása és színe/mérete közötti kapcsolatok. *Mentálhigiéne és Pszichoszomatika*, 8 (4): 277–290.
- Köteles F., Bárdos Gy. (2008a): Placebo és személyiség – a primitívtől a megküzdőig. I. A placebo-reszponder személyiség. *Pszichológia*, 28 (3): 267–285.
- Köteles F., Bárdos Gy. (2008b): Placebo és személyiség – a primitívtől a megküzdőig. II. Szituáció, emóció, motiváció, attribúció és megküzdés. *Pszichológia*, 28 (4): 339–356.
- Köteles F., Bárdos Gy. (2009a): Nil nocere? A nocebo-jelenség. *Magyar Pszichológiai Szemle*, közlés alatt.
- Köteles F., Bárdos Gy. (2009b): Gyógyszerek perceptuális jellemzői és potenciális hatásai. Kézirat, közlésre benyújtva.
- Kroenke, K. (2006): Physical symptom disorder: a simpler diagnostic category for somatization-spectrum conditions. *Journal of Psychosomatic Research*, 60: 335–339.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. (2002): The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 64: 258–266.
- Moerman, D. E. (2002): *Meaning, medicine and the “placebo effect”*. Cambridge University Press, Cambridge, 47–66.
- Olshansky, B. (2007): Placebo and nocebo in cardiovascular health. *Journal of the American College of Cardiology*, 49: 415–421.
- Pennebaker, J. W. (1982): *The psychology of physical symptoms*. Springer, New York
- Pennebaker, J. W. (1994) Psychological bases of symptom reporting – perceptual and emotional aspects of chemical-sensitivity. *Toxicology and Industrial Health*, 10 (4–5): 497–511.
- Rickels, K. (1965): Some comments on non-drug factors in psychiatric therapy. *Psychosomatics*, 6: 303–309.
- Salavecz Gy., Neculai K., Rózsa S., Kopp M. (2006): Az erőfeszítés–jutalom egyensúlytalanság kérdőív magyar változatának megbízhatósága és érvényessége. *Mentálhigiéne és Pszichoszomatika*, 7 (3): 231–246.
- Scheier, M. F., Carver, C. S., Bridges, M. W. (1994): Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): A re-evaluation of the Life Orientation Test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67: 1063–1078.
- Shapira, K., McClelland, H. A., Griffiths, M. R., Newell, D. J. (1970): Study on the effects of tablet colour in the treatment of anxiety states. *British Medical Journal*, 1970ii: 446–449.

- Sipos K., Sipos M., Spielberger, C. D. (1994): A State-Trait Anxiety Inventory (STAI) magyar változata. In Mérei F., Szakács F. (szerk.): *Pszichodiagnosztikai vademecum I/2*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 123–148.
- Spinhoven, P., van der Does, A. J. W. (1997): Somatization and somatosensory amplification in psychiatric outpatients: an explorative study. *Comprehensive Psychiatry*, 38 (2): 93–97.
- Spriet, A., Spriet, C., Larousse, C., Chigot, D., Roux, M., Simon, P. (1977): Methodology and results of a survey of adverse reactions to a drug in privat practice. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 11: 181–192.
- Stauder A., Konkoly Thege B. (2006): Az észlelt stressz kérdőív (PSS) magyar verziójának jellemzői. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 7(3): 203–216.
- Ströhle, A. (2000): Increased response to a putative panicogenic nocebo administration in female patients with panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 34: 439–442.
- Szondy M. (2006): Optimizmus és egészség. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 61 (4): 617–636.
- Uhlenhuth, E., Alexander, P. E., Dempsey, G. M., Jones, W., Coleman, B. S., Swiontek, A. M. (1998): Medication side effects in anxious patients: Negative placebo responses? *Journal of Affective Disorders*, 47: 183–190.
- Varga K., Dúll A., Gósiné Greguss A. (1992): *Általános pszichológiai gyakorlatok I*. Tankönyvkiadó, Budapest, 51–52.
- Vautier, S., Raufaste, E. (2006): Configural instability of data from the Life Orientation Test-Revised. *Personality and Individual Differences*, 40: 1511–1519.
- Vautier, S., Raufaste, E., Cariou, M. (2003): Dimensionality of the Revised Life Orientation Test and the status of filler items. *International Journal of Psychology*, 38 (6): 390–400.
- Whitehorn, J. C. (1958): Psychiatric implications of the “placebo effect.” *American Journal of Psychiatry*, 114: 662–664.
- Wolf, S. (1959): The pharmacology of placebos. *Pharmacological Review*, ii: 689–705.

KÖTELES, FERENC – BÁRDOS, GYÖRGY

## EXPECTATIONS OF SIDE EFFECTS EVOKED BY PERCEPTUAL CHARACTERISTICS OF CURATIVES AND THEIR PSYCHOLOGICAL BACKGROUND

*Aim:* The side effects of the drugs are partly of non-specific origin (nocebo-effect). Perceptual characteristics of curatives (colour, size, etc.) and certain personality characteristics may be important determining factors of these effects. In this study, the relationships between these factors and the expected side effects were investigated. *Methods:* The participants (118 undergraduate university students) were asked to rate the estimated probability of occurrence of ten non-specific side effects for six different looking tablets, and to fill out several personality questionnaires (STAI-T, LOT-R, PHQ-15, SSAS). *Results:* Significant differences among the tablets were found for every side effect. Good predictors of the expected severity of side effects were the somatisation tendency (PHQ-15) and the somato-sensory amplification (SSAS). According to the path-analysis, trait-anxiety and gender had only indirect effects (via PHQ-15 and SSAS) upon the expected severity of side effects, and dispositional optimism had no effect at all. *Discussion:* The look-and-feel of a given curative can evoke a specific pattern of non-specific side effects, while personality characteristics have an impact upon the expected severity of these effects. Non-specific side-effects can

influence medication in multiple ways: e.g. via decreasing compliance or amplifying specific side effects (interaction). These factors should be taken into account when deciding the look-and-feel of curatives (intelligent medicine designing).

**Keywords:** nocebo, non-specific side effects, expectations, somatisation, amplification, optimism, intelligent medicine designing