



חוברת קריאה

פרמקולוגיה

איך מולקולה משנה גוף, ומה קרה בדרך.

פקולטה בשלושה חלקים. הראשון מסביר את המנגנון מאפס — מה מולקולה עושה כשהיא נכנסת לגוף, מה הגוף עושה לה, ולמה אותה כמות פועלת אחרת על שני אנשים. השני הולך אחרי שמונה סיפורי תגלית אמיתיים, מסודרים לפי מערכות בגוף, וכל אחד מהם מראה משהו אחר על הדרך שבה ידע רפואי נוצר: במקרה, מתוך טעות, מתוך עקשנות, ולעיתים קרובות הרבה לפני שמישהו הבין למה זה עובד. השלישי לוקח שישה ויכוחים שלא הוכרעו, ומציג כל אחד מהם בתבנית הקבועה של הבית — קודם הקרקע המשותפת, ואחר כך כל צד בטיעון החזק ביותר שלו. אין כאן שום המלצה: הפקולטה עוסקת במנגנונים ובהיסטוריה, ולא בשאלה מה כדאי לאדם לעשות.

החוברת הזאת היא אותו חומר שנמצא באתר, ערוך לקריאה רצופה. כל יחידה עומדת בפני עצמה ואפשר לקרוא אותן בכל סדר, אבל הן מסודרות בסדר שיש בו היגיון — מי שקורא מן ההתחלה יראה קו מתפתח ולא רשימה. בסוף כל יחידה יש סילבוס: מה לקרוא, לצפות ולהאזין כדי להעמיק. כל קישור שם נפתח ונבדק לפני שנכנס, וכתובתו המלאה מודפסת מתחתיו כדי שאפשר יהיה להקליד אותה גם מדף מודפס. היכן שיש ספרים, הם מופיעים בנפרד — שם, מחבר ושנה, בלי קישורי קנייה שמתיישנים.

היחידות שעוסקות במחלוקת מציגות את שני הצדדים בטיעון החזק ביותר שלהם, ואינן מכריעות ביניהם. זו בחירה מכוונת: המטרה היא שתוכלי להחזיק את הוויכוח בעצמך, לא לקבל ממני מסקנה מוכנה.

איך תרופה עובדת

המנגנון

01	המנועול, המפתח, והרעיון שלקח מאה שנה	5
02	לעכב אנזים, או איך עוצרים פס ייצור	8
03	המינון עושה את הרעל	12

הגוף והאדם

04	מה הגוף עושה לתרופה	16
05	למה זה עובד על אחד ולא על אחר	20
06	פלצבו, נוצבו, ומה שנמדד ביניהם	23

מאיפה תרופות מגיעות

זיהומים

07	פניצילין, או עשר השנים שבהן לא קרה כלום	27
08	הסולפה, והאסון שיצר את הרגולציה	31

לב וכלי דם

09	דיגיטליס, או איך בודקים תרופה עממית	35
10	סטטינים, או עובש שנדחה וקיבל פרס	38

מוח ונפש

11	כלורפרומזין, או התרופה שיצרה את הקטגוריה שלה	42
12	ליתיום, היסוד שאיש לא יכול לפטנט	46

13	אינסולין, מן החיה אל המולקולה	50
14	הגלולה, ואיפה בדיוק היא נוסתה	54

הוויכוחים

הראיות

15	מה באמת יודעים מניסוי קליני	57
----	-----------------------------	----

מה השתבש

16	משבר האופיאידים	60
17	המרוץ מול העמידות לאנטיביוטיקה	64

כסף ופיקוח

18	מחירים ופטנטים	68
19	תוספי תזונה והחוק שפתח את השוק	72

על מי מנסים

20	על מי מנסים	76
----	-------------	----

המנעול, המפתח, והרעיון שלקח מאה שנה

1970 · איך ידעו שיש קולטן תשעים שנה לפני שראו אותו

פיזיולוג צעיר בקיימברידג' בשם ג'ון לנגלי טיפסף ב־1878 שני חומרים צמחיים על בלוטת הרוק של חתול וראה שהם מבטלים זה את זה. אטרופין עוצר את הפרשת הרוק, פילוקרפין מגביר אותה, וכשנותנים את שניהם יחד התוצאה תלויה ביחס שביניהם. מזה הסיק מסקנה שנשמעת היום מובנת מאליה ואז הייתה נועזת: "קיים חומר או חומרים בקצות העצב או בתאי הבלוטה, שאטרופין ופילוקרפין מסוגלים ליצור איתם תרכובות". הוא לא ידע מהו חלבון. הוא לא יכול היה לראות דבר. הוא הסיק שיש שם משהו מעצם העובדה ששני חומרים נאבקים על אותו מקום. עשרים ושבע שנים אחר כך, אחרי ניסויים עם ניקוטין וקורָה על שריר של תרנגולת, נתן לדבר הזה שם: החומר הקולט.

בגרמניה, באותן שנים בדיוק, עבד פאול ארליך על שאלה אחרת — למה נוגדן מזהה רעלן אחד ולא אחר — והציע ב־1897 את "תורת שרשראות הצד": לתא יש זיזים כימיים, והרעלן נתפס באחד מהם. ב־1900 החליף את שם הזיז במילה "קולטן", ורק ב־1907 הרחיב את הרעיון מרעלנים לתרופות. המשפט שנשאר ממנו הוא "גופים אינם פועלים אלא אם כן נקשרו" — חומר עושה משהו רק כשהוא מחובר למשהו. שימו לב לסדר: לנגלי הקדים את ארליך בתשע עשרה שנים, והמילה שבה כולנו משתמשים היא של ארליך. זה דפוס קבוע בהיסטוריה של מדע, שבו מי שנתן את השם מקבל בדיעבד גם את הרעיון.

ובכל זאת, במשך שני דורות נוספים הקולטן היה פנקס חשבונות ולא חפץ. בשנות הארבעים חילק הפרמקולוג האמריקאי ריימונד אלקוויסט את התגובות לאדרנלין לשתי משפחות, אלפא ובטא, לפי סדר העוצמה שבו חומרים שונים משפיעים על רקמות שונות. החלוקה הזאת מחזיקה מעמד עד היום. אלקוויסט עצמו כתב עליה משפט שראוי להיחרט: "מבחינתי אלה מושג מופשט שנהגה כדי להסביר תגובות שנצפו". אדם מחלק את העולם לשתי משפחות של קולטנים ומודיע באותה נשימה שאיננו יודע אם הם קיימים בכלל.

מה שהפך את הפנקס לחפץ היה רעל נחש ודג חשמלי. ארס הקרִיית הרב־טבעתי מכיל חלבון שנקשר לקולטן האצטילכולין ואינו משחרר אותו; החוקר הטאיואני צ'ין־יואן לי, שחקר את הארס, הביא אותו למעבדתו של ז'אן־פייר שנויה במכון פסטר. שנויה השתמש בו כדי לתפוס את הקולטן באיבר החשמלי של צלופח — רקמה שבה הקולטנים האלה צפופים במיוחד. ביולי 1970 פורסמה העבודה שהראתה שמדובר בחלבון ממשי שאפשר לבדוד; בפברואר 1971 אישרה אותה קבוצה אחרת באופן עצמאי, ובתחילת שנות השמונים כבר פוענח רצף היחידות שממנו הוא בנוי. מהמשפט של לנגלי ועד החלבון שבמבחנה עברו תשעים ושתיים שנים.

מכאן אפשר לנסח את כל אוצר המילים בשתי מילים. זיקה היא עד כמה מולקולה נקשרת. יעילות היא מה היא עושה לקולטן אחרי שנקשרה. שתי התכונות נפרדות לחלוטין, וכל השאר נגזר מהן. מפעיל נקשר ומפעיל. חוסם נקשר ואינו מפעיל — זיקה גבוהה, יעילות אפס — ובכך מונע ממולקולה אחרת להתיישב שם. מפעיל חלקי

נקשר ומפעיל עד תקרה נמוכה, ולכן, באופן שנראה סותר, הוא מחליש את התגובה במקום שבו כבר פועל מפעיל מלא ומחזק אותה במקום שבו אין כזה. הדוגמה הנקייה ביותר לתכנון לפי ההיגיון הזה היא של הרופא הסקוטי גיימס בלק, שהציג ב־1964 את המולקולה הראשונה שנקשרת לקולטן הבטא של אלקוויסט בלי להפעיל אותו, ואחר כך חזר על אותו תרגיל: זיהה ב־1972 משפחה שנייה של קולטנים להיסטמין, ובנה ב־1975 מולקולה שנקשרת גם לה. פרס נובל שקיבל ב־1988 ניתן "על גילוי עקרונות חשובים לטיפול בתרופות" — לא על תרופה אחת אלא על שיטה.

ושלוש פעמים התברר שהתמונה הנקייה הזאת פשוטה מדי. ראשית, קולטנים אינם שקטים עד שמגיעה מולקולה: חלקם משדרים מעט גם כשאין דבר שנקשר אליהם. ב־1989 הראו קוסטה והרץ שחומר שסוג כחוסם דוחף את הפעילות אל מתחת לקו הבסיס — לא אפס אלא מינוס. זה נקרא מפעיל הפוך, ובבדיקה חוזרת התברר שחומרים רבים שנחשבו חוסמים טהורים מתנהגים כך, ובהם דווקא זה של בלק. שנית, ב־1993 וב־1998 פורסמו עבודות שמדדו שני מסלולים תוך־תאיים של אותו קולטן בויזמנית וקיבלו סדר עוצמה הפוך בין אותן מולקולות עצמן. כלומר יעילות אינה תכונה של התרופה כלל, אלא של השילוש תרופה–קולטן–מסלול. ושלישית, הדימוי עצמו. "מנעול ומפתח" הוא ניסוח של הכימאי אמיל פיישר מ־1894, והוא מצוין להסבר סגוליות — למה מולקולה שכמעט מתאימה אינה עושה דבר. אבל מנעול אינו משנה את צורתו כשהמפתח נכנס, והקולטן כן; ובקולטן שבודד שנויה, המקום שאליו נקשר החומר נמצא במרחק מן התעלה שהוא פותח. מפתח שפועל מכך שמחזיקים אותו ליד המנעול אינו מפתח.

ב־2011 צולם לראשונה קולטן כזה בתוך המעשה עצמו: קשור להורמון מצד אחד, ולחלבון שמעביר את ההודעה פנימה מן הצד השני. שנה אחר כך קיבלו על כך רוברט לפקוביץ' ובריאן קובילקה את פרס נובל לכימיה. שווה לעצור ולראות מה בדיוק השתנה בין 1878 ל־2011. לנגלי הסיק שיש שם משהו. ארליך נתן לו שם. אלקוויסט חילק אותו לסוגים והודה שאיננו יודע אם הוא קיים. שנויה הוציא אותו מתוך הדג. קובילקה צילם אותו בפעולה. אף שלב לא ביטל את קודמו, וגם הדימויים אינם מחליפים זה את זה: מנעול ומפתח, התאמה מושרית, והיצמדות לצורה שכבר מתקיימת ממילא — שלושתם מקרי קצה של אותו סיפור, ולא שלושה דורות שבהם האחרון צודק.

למה זה ברשימה

כי הרעיון שתרופה נקשרת למשהו מסוים נוסח כשאיש לא ידע מהו חלבון, והוכח רק תשעים ושתיים שנים אחר כך — וזה מסביר איך בכלל אפשר לדעת דברים בביולוגיה.

שנה	1970
חלק	איך תרופה עובדת
שער	המנגנון
נושא	קולטנים

שנויה מספר איך בודד קולטן

לקריאה

עדות אישית של מי שבידד לראשונה קולטן, בעזרת ארס נחש ואיבר חשמלי של דג. באנגלית.

<https://www.pasteur.fr/en/research-journal/news/neurobiologist-jean-pierre-changeux-tells-us-story-nicotinic-acetylcholine-receptor>

חסימת מטרה מולקולרית בעברית

לקריאה

הסבר עברי נקי על מה קורה כשמולקולה תופסת מקום שנועד למולקולה אחרת.

<https://davidson.org.il/read-experience/askexpert/משה-עובד-ריטלין-איך-ריטלין-עובד-משה>

מפעיל הפוך ובררנות תפקודית

לקריאה

סקירה שמגדירה זיקה מול יעילות ומתעדת מתי התברר שחוסמים רבים אינם חוסמים בלבד. באנגלית.

<https://academic.oup.com/ijnp/article/21/10/962/5066769>

מאיפה הגיע "מנעול ומפתח"

לקריאה

הביוגרפיה של הכימאי שניסח ב־1894 את הדימוי המפורסם ביותר בכימיה של החיים. באנגלית.

<https://www.sciencehistory.org/education/scientific-biographies/emil-fischer/>

הקולטן שאיש לא ראה

מקורות וארכיון

הסיפור המלא מרעיון מופשט ועד צילום הקולטן בפעולה, כולל ההודאה של אלקוויסט שמדובר במושג בלבד. באנגלית.

<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2012/popular-information/>

פרס נובל על עקרונות ולא על תרופה

מקורות וארכיון

הודעת הפרס לשנת 1988, ובה התאריכים של החוסם הראשון ושל משפחת הקולטנים השנייה. באנגלית.

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/press-release/>

ספרים

Microbe Hunters

1926 · Paul de Kruif

הפרק הקלאסי על ארליך ועל החיפוש אחר מולקולה שפוגעת במטרה אחת בלבד. לא אומת תרגום עברי.

A Funny Thing Happened on the Way to Stockholm

2021 · Robert J. Lefkowitz & Randy Hall

סיפור מחקר הקולטנים מבפנים, מפי מי שקיבל עליו נובל. לא אומת תרגום עברי.

לעכב אנזים, או איך עוצרים פס ייצור

1971 · מאתיים ושמונה שנים בין השימוש בדבר לבין ההבנה למה הוא עובד

כומר כפרי באוקספורדשייר בשם אדוארד סטון שלח ב־25 באפריל 1763 מכתב בן ארבעה עמודים לנשיא החברה המלכותית בלונדון. המכתב הוקרא בפני החברה ב־2 ביוני והודפס באותה שנה. סטון סיפר שלעס במקרה קליפת ערבה ו"הופתע ממרירותה יוצאת הדופן", שהזכירה לו את קליפת הצינצ'ונה שהובאה מפרו. מכאן בנה טיעון: "כיוון שעץ זה חפץ באדמה לחה או רטובה, שבה שכיחות הקדחות, ולפי הכלל הרווח שמחלות טבע רבות נושאות עמן את תרופתן". הוא טחן את הקליפה לאבקה, נתן אותה — לפי דיווחו — "לחמישים איש, ומעולם לא נכשלה בריפוי, למעט כמה קדחות סתויות". שלוש הערות על המשפט הזה. "קדחות" אצלו אינן כאב אלא חום מחזורי. "אני מאמין" הוא ניסוח של אדם שלא ניהל רישום. וההיגיון שלו — עץ לח למחלה לחה — שגוי לגמרי. התוצאה הייתה נכונה מסיבה שאין לה שום קשר לנימוק. גם שמו הודפס בכתב העת בטעות, אדמונד במקום אדוארד, והשיבוש נשאר במפתחות עד היום.

מהאבקה ההיא ועד למולקולה עברו מאה שלושים וארבע שנים, ועל מה שקרה בסופן מתנהל ויכוח היסטורי שלא הוכרע. הגרסה המוכרת אומרת שכימאי צעיר בחברת באייר בשם פליקס הופמן סינתז ב־10 באוגוסט 1897 חומצה אצטילסליצילית טהורה, והמניע היה אביו החולה. מקורו של הסיפור הזה הוא הערה זעירה בשולי ערך באנציקלופדיה שיצאה לאור בגרמניה הנאצית ב־1934. ב־1949 פרסם ארתור אייכנגרין, שהיה אז ראש המחקר הכימי בבאייר, גרסה אחרת: הוא שהורה להופמן לסנתז את החומר, והוא שדחף אותו קדימה אחרי שהפרמקולוג הראשי דחה אותו. אייכנגרין, יהודי, כתב חלק מן הדברים בזמן שהיה כלוא בטרזיינשטדט ב־1944; הוא שוחרר במאי 1945 ומת ב־1949, השנה שבה הופיע המאמר. ב־2000 פרסם היסטוריון הרפואה וולטר סניידר בדיקה מחודשת בכתב העת הבריטי לרפואה וקבע שגרסת אייכנגרין היא המהימנה, בין היתר משום שיומן המעבדה של אותו פרמקולוג מראה שחזר לבדוק את החומר רק כשנה וחצי אחר כך. זה טיעון היסטורי חזק, לא מסמך — וראוי לספר את שתי הגרסאות ולא להחליף מיתוס אחד באחר.

ואיש מהם לא ידע למה החומר עובד. את זה הסביר ג'ון ויין ב־23 ביוני 1971, במאמר קצר בכתב עת בריטי, שקבע כי "ניסויים בריאות שרקן מרמזים שחלק מן ההשפעות הטיפוליות של נתרן סליצילט ושל תרופות דמויות אספירין נובעות מעיכוב הסינתזה של פרוסטגלנדינים". ב־1982 הוענק על כך פרס נובל. מ־1763 ועד 1971 חלפו מאתיים ושמונה שנים בין הרגע שבו אנשים השתמשו בדבר לבין הרגע שבו מישוהו ידע מה הוא עושה. אותו דפוס בדיוק חוזר בפניצילין: התגלה ב־1928, ומנגנון פעולתו הוסבר ב־1965, שלושים ושבע שנים אחר כך.

וכאן ההבדל שכל הפרק הזה קיים בשבילו. קולטן הוא מקלט הודעות; אנזים הוא פס ייצור. לחסום קולטן פירושו שהודעה שנשלחה אינה נשמעת. לעכב אנזים פירושו שחומר שהיה מיוצר אינו מיוצר. אספירין אינו מונע מן הגוף לשמוע על כאב, הוא מונע ממנו לייצר פרוסטגלנדינים — מולקולות שהן עצמן הודעות. התוצאה

הסופית עשויה להיראות דומה, וההיגיון שונה לגמרי: תרופות קולטן פועלות על מידע, תרופות אנזים פועלות על מלאי. הבלבול בין השניים הוא הטעות הנפוצה ביותר בכל הסבר עממי לפעולת תרופות.

לעיכוב יש שתי צורות שכדאי להכיר, ושתיהן נראות בעין. בעיכוב תחרותי המולקולה מתיישבת בדיוק במקום שאליו אמור להיכנס חומר המוצא, ולכן היא מפריעה בדלת: אם מציפים את המערכת בחומר מוצא, הוא דוחק אותה החוצה והייצור חוזר לקצבו המלא. בעיכוב בלתי תחרותי המולקולה נקשרת במקום אחר לגמרי על האנזים ומעוותת אותו מן הצד; שם אין מה להציף, כי הציר כפוף. דוגמה מתועדת יפה לסוג הראשון היא עבודתו של הביוכימאי היפני אקירה אנדו, שסרק בתחילת שנות השבעים כששת אלפים תרכיזים של פטריות ומצא ביולי 1973 חומר שמייצר אחת מהן. הסיבה שהוא פועל היא שצורתו מחקה את חומר המוצא של אנזים מסוים, ולכן האנזים מקבל אותו בטעות. לסוג השני שייכים חומרים כמו ציאניד, שאינו מתחרה על שום דלת אלא משתק אנזים נשימתי מבחוץ.

והחלוקה השנייה, שהיא בעצם החשובה יותר: יש מעכבים שעוזבים ויש כאלה שנשארים. אספירין אינו יושב באנזים, הוא מלחים אליו קבוצה כימית — שינוי בלתי הפיך של המולקולה עצמה. פניצילין עושה משהו דומה בחיידק: ב־1965 הראו טיפר וסטרומינג'ר שצורתו מחקה את חומר המוצא של האנזים שבונה את דופן החיידק, וברגע שהאנזים תופס אותו הוא נקשר אליו לצמיתות. במקרים כאלה אין להמתין שההשפעה תחלוף, כי היא אינה חולפת: היא נגמרת רק כשהתא מייצר אנזים חדש במקום המושבת. וכאן נמצא הפרט המדויק ביותר בפרק הזה. תא רגיל פשוט בונה עותק חדש. טסית דם אינה יכולה — אין לה גרעין, ולכן אין לה שרטוט, ולכן אין לה ייצור. אנזים שהושבת בתוכה נשאר מושבת כל עוד היא קיימת, והתפקוד חוזר רק ככל שמח העצם מייצר טסיות חדשות. מעכב הפיך מתפוגג; מעכב בלתי הפיך מאריכים ממנו ימים, לא ממתנים לו.

ולסיום, סייג שמגיע דווקא ממי שחוקר את החומר הזה עשרות שנים. הסבר שלם ומספק הוא בדרך כלל סימן שמשהו נחתך: חומצה סליצילית נקשרת למספר גדול של חלבונים אנושיים נוספים מעבר לאותו אנזים אחד, וגם בצמחים היא נקשרת לעשרות. "אספירין מעכב אנזים" הוא משפט נכון, והוא אינו כל האמת. זה בדיוק המרחק בין הסבר שאפשר ללמד לבין מה שבאמת ידוע, וכדאי להחזיק את שניהם ביד בלי לוותר על אף אחד מהם.

למה זה ברשימה

כי ההבדל בין חסימת מסר לבין עזירת ייצור הוא ההבדל המרכזי בין שני סוגי התרופות הנפוצים ביותר, ורוב האנשים מחזיקים בדימוי השגוי.

שנה	1971
חלק	איך תרופה עובדת
שער	המנגנון
נושא	אנזימים

כיצד אספירין פועל בצמחים ובבני אדם

לקריאה

מאמר עברי שפוט עמיתים שמסביר את האנזים ואת הפרוסטגלנדינים, ומודה במפורש שההסבר המקובל חלקי.

<https://kids.frontiersin.org/he/articles/10.3389/frym.2017.00014-he>

מי באמת המציא את האספירין

לקריאה

הסיפור של ההערה הזעירה מ־1934 ושל הכימאי שנמחק ממנה. באנגלית.

<https://hekint.org/2021/09/03/the-discoverers-of-aspirin/>

הבדיקה ההיסטורית מחדש

לקריאה

המאמר מ־2000 שהחזיר את הקרדיט לאייכנגרין, עם תאריכי המחרות המקוריות. באנגלית.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1119266/?tool=pmcentrez>

אנדו וששת אלפי הפטריות

לקריאה

עדות החוקר עצמו על הסריקה שהובילה למעבד תחרותי, עם תאריכים ומספרים. באנגלית.

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1934578X1701200801>

המכתב המקורי על קליפת הערבה

מקורות וארכיון

רשומת הארכיון של החברה המלכותית: ארבעה עמודי דיו מאפריל 1763, עם תאריך ההקראה בפני החברה. באנגלית.

https://making-science.royalsociety.org/items/l-and-p_4_161/letter-of-willow-bark-in-ague-from-edward-stone-to-george-parker

הטקסט המודפס של סטון

מקורות וארכיון

הגרסה שהודפסה בכתב העת, ובה המשפט על העץ שאוהב אדמה לחה — ושמו של המחבר בשיבוש. באנגלית.

https://archive.org/details/paper-doi-10_1098_rstl_1763_0033/mode/2up

המאמר שהסביר סוף סוף למה זה עובד

מקורות וארכיון

תקציר העבודה מ־1971 שקבעה שהתרופה מעכבת ייצור של פרוסטגלנדינים. באנגלית.

<https://www.nature.com/articles/newbio231232a0>

ספרים

Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug

2004 · Diarmuid Jeffreys

הספר המלא על החומר הזה, כולל פרשת אייכנגרין על כל צדדיה. לא אומת תרגום עברי.

Ten Drugs

2019 · Thomas Hager

עשר מולקולות שעיצבו את הרפואה, בכתיבה נגישה ומדויקת בתאריכים. לא אומת תרגום עברי.

Taking the Medicine

2009 · Druin Burch

היסטוריה של הרפואה דרך האספירין, ובעיקר על כמה זמן לוקח לדעת משהו. לא אומת תרגום עברי.

המינון עושה את הרעל

1927 · המשפט המצוטט ביותר בתחום, והיפוכו של מה שנאמר בו במקור

המשפט המפורסם בתולדות הרעלים נכתב ב־1538, בגרמנית, בכתב הגנה שבו השיב פרצלסוס למי שתקפו על מרשמו החדשים. זו לשונו: "כל הדברים הם רעל ואין דבר שאינו רעל; המינון לבדו עושה שדבר מה אינו רעל". הנוסח שכולם מכירים, "המינון עושה את הרעל", הוא קיצור — והוא הופך את הכיוון. הקיצור אומר שכמות היא מה שהופך דבר למסוכן. פרצלסוס אמר את ההפך: **הכול כבר רעיל, והמינון הוא הדבר היחיד שאי פעם עושה משהו לא־רעיל**. ברירת המחדל במשפט שלו היא ארס. הניסוח הלטיני שמייחסים לו לעיתים קרובות הוא תמצות מאוחר יותר, ואין עדות שכתב אותו.

ארבע מאות שנה אחר כך מישוהו טרח לשאול למה התמונה שמתקבלת במעבדה היא עקומה ולא קו ישר. גיון טרוון פרסם ב־1927 מאמר בשם "השגיאה בקביעת רעילות", וההסבר שלו לצורת העקומה הוא הדבר היחיד שצריך לזכור מכל הפרק: "העקומות המשופעות חייבות את צורתן לעובדה שפרטים שונים בתוך מין נתון דורשים כמויות שונות של הרעל כדי להמית אותם". כלומר העקומה איננה תיאור של מה שקורה בגוף אחד ככל שמוסיפים. היא **תור של יחידים שונים**, מסודרים מן הרגיש ביותר אל העמיד ביותר. תלילות העקומה מודדת עד כמה הפרטים דומים זה לזה, לא עד כמה החומר חזק.

מאותו מאמר הגיע גם המספר שכולם מצטטים ומעטים מבינים. טרוון הציע לזנוח את "המנה הקטלנית המזערית", שמשמעותה משתנה מניסוי לניסוי, ולעבור למנה החציונית — זו שממיתה מחצית מקבוצה גדולה. הנימוק שלו אינו ביולוגי אלא סטטיסטי: האמצע נמצא "באזור של שגיאה יחסית מזערית", בעוד שקצות העקומה נושאים "שגיאות גדולות באופן בלתי מוגבל". במילים אחרות, **המספר הזה מסמן היכן המדידה אמינה, לא היכן מתחילה הסכנה**. לחומר אין מנה חציונית כשם שיש לו מסה מולקולרית; יש לו כזו רק ביחס למין מסוים, לדרך מתן מסוימת ולאוכלוסייה מסוימת. ולידו עומד מדד אחר לגמרי, שמודד את עוצמת התגובה ולא את מספר הפרטים שנפגעו — וגם הוא נקודת אמצע, וגם הוא תכונה של הכנה ולא של חומר.

שלוש דוגמאות מתעדות עד כמה השאלה "האם זה מסוכן" ריקה בלי מספר. מים: ב־12 בינואר 2007 השתתפה ג'ניפר סטריינג', בת עשרים ושמונה, בתחרות שתייה בתחנת רדיו בסקרמנטו; היא שתתה כשבעה ליטרים וחצי בתוך כשלוש שעות, התלוננה על כאב ראש, ומתה באותו יום מדילול חריג של המלח בדם ומבצקת מוחית. חבר המושבעים קבע ב־2009 פיצויים של למעלה משישה עשר מיליון דולר וייחס לתחנה אחריות מלאה. חמצן: פול בֶּר הראה ב־1878 שחמצן בלחץ גבוה גורם לפרכוסים, וגיימס לוריין סמית הראה ב־1899 שחמצן ממושך פוגע בריאות — והמפתח הוא שהרעילות נגזרת מן הלחץ החלקי ולא מן האחוז, כך שאותו אוויר בדיוק הוא חיים בגובה פני הים ומסוכן בעומק. "האם חמצן מסוכן" אינה שאלה קשה. היא שאלה פגומה.

והמקרה השלישי מלמד גם על גבול הידיעה. קורה רוֹדָאל, שמדד בפועל, פרסם ב־1949 את תכולת ויטמין A בכבד דוב הקוטב: בין שמונה עשר אלף לבין כמעט עשרים ושבעה אלף יחידות בגרם אחד, ובכבד כלב ים מזוקן כחמישה עשר אלף. הוא גם כתב שחוקרי קוטב רבים חלו אחרי שאכלו כבד כזה "אך אחדים לא סבלו כל רע" — שונות בין פרטים, בדיוק כפי שתיאר טרוון. מכאן צמח ההסבר המפורסם למשלחת האנטארקטית האוסטרלית של 1911: ניניס נבלע בסדק קרח בדצמבר 1912 עם רוב המזון, מוסון ומרץ אכלו את כלבי המזחלת, מרץ מת בינואר 1913 ומוסון הגיע לתחנה כשעורו נושר וכפות רגליו מתקלפות. האבחנה של הרעלת ויטמין A הוצעה ב־1969, ונדחתה ב־2005 במאמר בכתב עת רפואי אוסטרלי שטען לרעב, לחסרים מרובים ולקריסה נפשית, והראה שכבד של כלבים מורעבים מכיל דווקא מעט. המספרים של רודאל מוצקים. האבחנה של מרץ אינה. ולידם, בקצה השני של הסולם, ההערכה הרשמית של ארגון הבריאות העולמי לרעלן הבוטולינום — שני ננוגרמים לכל קילוגרם משקל גוף. הרעלן הקטלני ביותר הידוע הוא, במקרה, אנזים שחותך חלבונים: מנגנון הפרק הקודם, בסדר גודל אחר לגמרי.

ועל כל זה מתנהל ויכוח פתוח שאין טעם להסתיר. קבוצת חוקרים בראשות אדוארד קלבריה טוענת שלמנות נמוכות יש לעיתים השפעה הפוכה למנות גבוהות — גירוי במקום דיכוי — ושמדובר בתגובת הסתגלות של מערכות חיות. הטענה הכמותית שלהם צנועה ומדידה: גירוי של שלושים עד שישים אחוזים מעל הביקורת, לא יותר. מולם עומדת ביקורת חריפה. הפילוסופית של המדע קריסטין שרדר־פרשט כינתה את התוכנית "מדע של אינטרסים מיוחדים", הצביעה על מימון מצד התעשייה הכימית, וטענה שהקבוצה מערבבת שלוש טענות שונות: שיש לעיתים תועלת קצרת טווח במדד יחיד, שזו נכונה וחסרת משמעות רגולטורית; שמנות נמוכות מיטיבות בסך הכול, שאינה נכונה; ושהרגולציה צריכה להניח תועלת כברירת מחדל, שהיא המטרה האמיתית. בדיון מוקלט מ־2005 אמר חוקר אחר שהתועלת אינה חלק מן ההגדרה כלל, ושהשפעות מנה נמוכה שתועדו במשבשים הורמונליים היו עקביות בכיוון ההפוך. דוח האקדמיה הלאומית האמריקאית לענייני קרינה מייננת קבע ב־2006 שהמחקר כולו אינו תומך בהשערה. בעברית אפשר למצוא את שני הצדדים: מאמר במכון דוידסון שמנסח את העמדה המקובלת במילים "מעבר לכמות מסוימת כל חומר רעיל, אפילו מים", ומסה באלכסון שטוענת שלחומרים מסוימים אין כמות בטוחה כלל. שני מקורות רציניים בעברית, שתי מסקנות הפוכות, אותו נושא — וזה בערך המצב.

למה זה ברשימה

כי "האם החומר הזה מסוכן" היא שאלה שאין לה ערך אמת עד שאומרים כמה, באיזו דרך, למי — וזה הדבר היחיד בפקולטה הזאת שאפשר להחיל על כל שאר הדברים.

שנה	1927
חלק	איך תרופה עובדת
שער	המנגנון
נושא	מינון ורעילות

המשפט המקורי של פרצלסוס

לקריאה

הציטוט המלא בגרמנית ובתרגום, עם ההפניה המדויקת לכתב ההגנה מ־1538. באנגלית וגרמנית.

<https://wist.info/paracelsus/45647/>

העמדה המקובלת, בעברית

לקריאה

מאמר שמנסח במפורש שמעבר לכמות מסוימת כל חומר רעיל, ומיישם את זה על חומרי הדברה.

[השד-הלא-נורא-של-חומרי-ההדברה/](https://davidson.org.il/read-experience/reasonabledoubt/השד-הלא-נורא-של-חומרי-ההדברה/)

העמדה החולקת, בעברית

לקריאה

מסה שטוענת שעקרון המינון מפספס, ושלחומרים מסוימים אין כמות בטוחה.

[רעל-הוא-רעל-הוא-רעל/](https://alaxon.co.il/article/רעל-הוא-רעל-הוא-רעל/)

הורמיס כפי שתומכיו מציגים אותו

לקריאה

הצד השני של הוויכוח מפי מנסחיו, כולל הטענה הכמותית על שלושים עד שישים אחוזים. באנגלית.

<https://www.nature.com/articles/s41514-017-0013-z>

הרעל הקטלני ביותר הידוע

לקריאה

דף עובדות רשמי עם ההערכה הכמותית לרעילות הבוטולינום ועם תיאור מנגנון הפעולה. באנגלית.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism>

הוויכוח על מנות נמוכות, בקול

להאזנה

הקלטה ותמליל של דיון מ־2005 שבו המתנגדים מנמקים בשמם ובקולם. באנגלית.

https://www.healthandenvironment.org/partnership_calls/28

מוות מרוב ויטמין

להאזנה

פודקאסט עם תמליל על משלחת מוסון ועל כבד הכלבים, סיפור שעדיין שנוי במחלוקת. באנגלית.

<https://www.sciencehistory.org/stories/disappearing-pod/death-by-nutrition/>

המאמר שהמציא את המנה החציונית

מקורות וארכיון

העבודה מ־1927 במלואה, ובה ההסבר שהעקומה היא תמונה של שונות בין פרטים. באנגלית.

<https://www.dcsience.net/Treva-PRSB-1927.pdf>

The Poisoner's Handbook

2010 · Deborah Blum

איך "כמה מכל חומר" הפך למדע, דרך רופאי משפט בניו יורק של שנות העשרים. לא אומת תרגום עברי.

The Poison Paradox

2005 · John Timbrell

ספר שנבנה כולו סביב יחס המינון-תגובה ומפרק את ההבחנה בין טבעי למלאכותי. לא אומת תרגום עברי.

מה הגוף עושה לתרופה

1937 · ההיפוך שבלעדיו אי אפשר להבין שום דבר בתחום

הפיזיולוג השוודי טורסטן טאורל פרסם ב־1937 שני מאמרים סמוכים באותו כרך, האחד על מתן לווריד והשני על כל שאר הדרכים, ובהם הציע דבר שנשמע היום טריוויאלי ואז לא היה: אפשר לתאר את מסעה של מולקולה בגוף במשוואות. לא את השפעתה — את מסעה. מאותו רגע יש לתחום שני חצאים. החצי האחד שואל מה התרופה עושה לגוף, וזה מה שהפרקים הקודמים עסקו בו. החצי השני שואל מה הגוף עושה לתרופה, והוא זה שקובע כמה ממנה בכלל מגיעה לשם. את החצי הזה נהוג לפרק לחמישה שלבים: שחרור מן הצורה שבה היא ניתנה, ספיגה, התפזרות ברקמות, פירוק כימי, והפרשה החוצה.

השלב הראשון מכיל מכס. כל מה שנבלע נספג מן המעי אל וריד השער ומגיע לכבד לפני שהוא מגיע לשאר הגוף — תחנת ביקורת אחת חובה, שאין דרך לעקוף אותה בדרך הזאת. ובכבד, ולא רק בו, יושבים אנזימים שמשנים מולקולות. התוצאה היא שמתוך כמות שנבלעה, חלק אובד עוד בספיגה, חלק נוסף משתנה כבר בדופן המעי, וחלק שלישי משתנה בכבד; מה שמגיע בסוף אל מחזור הדם הכללי הוא מכפלה של שלושת השרידות האלה. לחומר בשם פלודיפין, למשל, מגיעים בדרך זו כחמישה עשר אחוזים בלבד. אותה מולקולה בדיוק, אם היא מוזרקת, אינה משלמת את המכס הזה כלל — לא מפני שההזרקה "חזקה יותר", אלא מפני שהמסלול אחר.

מי שגובה את המכס התגלה ב־1958, בשתי מעבדות בנפרד, כ"פיגמנט חריג שנקשר לפחמן חד-חמצני ושיא הבליעה שלו בארבע מאות וחמישים ננומטר". השם שנדבק לו נגזר ישירות מן המשפט הזה: פ' על שם פיגמנט, והמספר על שם הצבע. זהו שם שמתאר גוון ולא תפקיד — כאילו קראו למשפחת מנועים "אפור מט". בין 1962 ל־1964 הוכח שמדובר בחלבון נושא ברזל, וב־1963 נמצא לראשונה מה הוא עושה בפועל. בגנום האנושי יש כחמישים ושבעה גנים למשפחה הזאת, אבל חמישה מהם עושים את רוב העבודה על תרופות, ואחד מהם לבדו אחראי לכמחצית מכל מה שמפורק.

השלב האחרון נמדד בזמן מחצית החיים — כמה זמן לוקח עד שכמות החומר בדם קטנה בחצי. כמו אמבטיה שהפקק שלה מוצא למחצה: אם פותחים ברו קבוע, המים עולים מהר בהתחלה ואז מתיישרים, ואחרי ארבע או חמש מחציות המפלס מפסיק לעלות. אותה מתמטיקה בדיוק פועלת גם בכיוון ההפוך: אחרי חמש מחציות נעלמו כתשעים ושבעה אחוזים, ואחרי שבע כתשעים ותשעה. מה שראוי לראות הוא הטווח. אדנוזין נעלם בפחות מעשר שניות. לחומר בשם בדקווילין זמן מחצית חיים של מאה שישים וחמישה ימים. אם חייו של הראשון היו שנייה אחת, חייו של השני היו נמשכים כארבע מאות וחמישים שנה. שניהם נקראים "תרופה", ותשעה סדרי גודל מפרידים ביניהם.

וישנו מקום אחד בגוף שאליו רוב המולקולות אינן מגיעות, וההיסטוריה שלו מלמדת משהו על איך נבנה ידע. פאול ארליך הזריק ב־1885 צבעים לבעלי חיים וראה שהמוח נשאר לא צבוע. הוא הסיק שהסיבה היא זיקה של

רקמות לצבע, ודחה במפורש את ההסבר שכולנו מכירים היום: "אינני מסוגל לקבל שאנדוטל כלי הדם, כשלעצמו, ממלא תפקידים שונים באיברים שונים". אדווין גולדמן הראה ב־1909 שצבע שהוזרק לדם אינו צובע את המוח, וב־1913 שאותו צבע בדיוק, כשהוא מוזרק ישירות לנוזל שסביב המוח, כן צובע אותו — ותלה את ההסבר במקלעת הדמים ולא בנימים. שניהם ראו את התופעה; אף אחד מהם לא אמר את המסקנה שהיא נקראת על שמו. וכשהמבנה זוהה סוף סוף, התברר שאינו חומה עם חור אלא חומה עם דלתות מאוישות. לבדודפה חוצה משום שצורתה מספיק דומה לחומצת אמינו גדולה כדי לנסוע על נשא שקיים שם דווקא כדי להכניס חומצות אמינו; דופמין עצמו אין לו דלת. זה הרעיון: לשלוח פנימה את חומר הגלם ולתת למוח לבשל. תרופות גדולות מבוססות חלבון אינן חוצות כלל.

והסיפור האחרון בפרק הזה הוא תאונת מעבדה. ב־1989 בדק הפרמקולוג הקנדי דייוויד ביילי אם אלקוהול משפיע על חומר מסוים, ונתן למשתתפים מיץ אשכוליות רק כדי להסתיר את טעם האלקוהול. התוצאה הייתה מוזרה מכדי לייחס אותה לאלכוהול, והוא בדק על עצמו: "פעם אחת לקחתי את התרופה עם מים, ואז לקחתי אותה עם מיץ אשכוליות. רמות התרופה שלי היו גבוהות פי חמישה עם המיץ. זה היה רגע אאוריקה גדול". העבודה פורסמה ב־1991. המנגנון, כפי שהתברר אחר כך, הוא הדבר היפה כאן: המיץ אינו נוגע כמעט באנזים שבכבד, אלא משבית דווקא את העותק שיושב במעי הדק — ולא חוסם אותו אלא הורס את מולקולת האנזים עצמה, כך שההשפעה נמשכת עד יממה ואינה תלויה בכך שהמיץ עדיין שם. בניסוי שדיווח ביילי, כוס אחת העלתה את החשיפה לאותו פלודיפין לכדי מאתיים שישים ושבעה אחוזים מן הביקורת. ואותו תרגיל בדיוק נעשה גם בכוונה: יש מולקולות שתפקידן היחיד בתכשיר הוא להשבית את אותו אנזים כדי שהמולקולה השנייה תשרוד את המעבר. אחת התגליות המקריות ביותר בתחום ואחת ההחלטות המתוכננות ביותר בו הן אותו מנגנון, משני כיווניו.

למה זה ברשימה

כי הפרקים הקודמים שאלו מה התרופה עושה לגוף, והשאלה ההפוכה — מה הגוף עושה לתרופה — היא זו שקובעת כמה ממנה בכלל מגיע למקום שבו היא אמורה לפעול.

שנה	1937
חלק	איך תרופה עובדת
שער	הגוף והאדם
נושא	מסלול בגוף

המסע של התרופה בגוף

לקריאה

הסבר עברי מסודר של ארבעת השלבים, כולל המעבר הראשון בכבד ומה שאובד בו.

<https://davidson.org.il/read-experience/maagarmada/> המסע-המופלא-של-התרופה-בגופנו

זמינות ביולוגית, מפורקת לשלושה

לקריאה

מאמר עברי מעמיק שמפרק את השרידות לשלושה מרכיבים ומסביר השבתה מכוונת של אנזים.

<https://deep-pharmacy.psi.org.il/paxlovid/>

מחסום הדם-מוח

לקריאה

כתבה עברית על הקושי להכניס מולקולות למוח ועל מה שנדרש כדי לעבור.

<https://www.hayadan.org.il/brain-261205>

האיש שגילה את אפקט האשכולית

לקריאה

הספד שמספר איך מיץ נכנס למחקר רק כדי להסוות טעם, ומה קרה אחר כך. באנגלית.

<https://www.theglobeandmail.com/canada/article-david-bailey-olympian-and-pharmacologist-who-discovered-the-grapefruit/>

הדלתות שבחומה

לקריאה

סקירה שמסבירה למה מולקולה אחת חוצה את מחסום הדם-מוח על נשא ומולקולה גדולה אינה חוצה כלל. באנגלית.

<https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2019.00373/full>

איך התגלה הפיגמנט של ארבע מאות וחמישים

מקורות וארכיון

דף היסטוריה עם התאריכים: 1958 בשתי מעבדות, אפיון בתחילת שנות השישים, ותפקיד ב־1963. באנגלית.

<https://www.issx.org/page/CytochromeP450>

מאה שנות מחקר של המחסום

מקורות וארכיון

סקירה היסטורית שמתקנת את הסיפור המקובל ומצטטת את ארליך ואת גולדמן במילותיהם. באנגלית.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4267212/>

ספרים

Ten Drugs

2019 · Thomas Hager

עשר ביוגרפיות של מולקולות, עם דגש על הדרך שבהן הן נעות בגוף ובעולם. לא אומת תרגום עברי.

תרגום עברי של עדי מרקוזה-הס. הספר שמסביר איך נבנית ראייה רפואית ואיפה היא נשברת.

למה זה עובד על אחד ולא על אחר

1977 · ההיסטוגרמה בעלת שתי הגבנונים, ומה שעדיין לא ידוע

הרעיון שלבני אדם יש כימיה אישית הוא ישן יותר ממה שנדמה. הביולוג ג'ון הולדיין ניסח ב־1949 את הציפייה שתגובות חריגות לתרופות ינבעו מייחוד ביוכימי של הפרט. ב־1956 מצא ורנר קאלוב וריאנט של אנזים אחד שמסביר למה אצל אנשים מסוימים השפעתו של חומר מרדים נמשכת הרבה מעבר לצפוי — זהו הסיפור האנושי הראשון שפוענח במלואו מקצה לקצה. ב־1957 פרסם ארנו מוטולסקי מאמר שנקרא "תגובות לתרופות, אנזימים וגנטיקה ביוכימית", ובאותה שנה זוהה חסר תורשתי באנזים אחר שמפרק תרופה לשחפת, ועמו החלוקה בין מפרקים "מהירים" ל"איטיים". את השם לתחום נתן ב־1959 הגנטיקאי הגרמני פרידריך פוגל. בעורף כל זה עמדה תצפית ממלחמת העולם השנייה על חיילים שפיתחו פירוק־יתר של תאי דם אחרי תרופה נגד מלריה; חלקים מרכזיים בסיפור ההוא, ובכללם מי היו הנבדקים ובאילו תנאים, אינם מתועדים היטב ולכן לא ייאמרו כאן.

התמונה שהפכה את זה לתחום התקבלה ב־1977. חוקרים בלונדון נתנו למשתתפים מנה אחת של תרופה ללחץ דם, מדדו בשתן את היחס בין החומר המקורי לבין התוצר שלו, ושרטטו את התוצאות. ציפו לגבנון אחד. התקבלו שניים. כעשרה אחוזים מן הנבדקים האירופים פשוט לא פירקו את החומר. עבודה מקבילה על חומר אחר לגמרי מצאה את אותו פיצול בדיוק, ובבדיקה משפחתית התברר ששתי התכונות עוברות יחד בתורשה. **ההיסטוגרמה בעלת שני גבנונים במקום עקומת פעמון** — זו התמונה שממנה צמח כל מה שבא אחריה.

האנזים עצמו בודד ב־1985 ומוקם על כרומוזום 22 בסוף העשור. היום ממיינים אנשים לארבע קבוצות לפי כמה עותקים פעילים יש להם ובאיזו יעילות: מפרקים איטיים, ביניים, רגילים, ומהירים במיוחד. הקבוצה האחרונה נוצרת בדרך מוזרה — שכפול של הגן, כך שעל אותו אלל יושבים כמה עותקים פעילים. וכאן ראוי להיזהר במספרים, כי הם משתנים לגמרי לפי האוכלוסייה הנמדדת: מפרקים איטיים הם כשלושה עד עשרה אחוזים מן האירופים ובערך אפס עד אחוז אחד מן הסינים והיפנים, ואילו מפרקים מהירים במיוחד הם אחוז או שניים בעולם — אבל עד עשרים ושמנה אחוזים בקרב צפון אפריקנים, אתיופים וערבים. **הסקירות חלוקות ביניהן על המספרים האלה**, וההסבר המוצע לריכוז הגבוה באזור ההוא הוא השערה ולא ממצא.

בשביל להבין למה זה משנה בכלל, כדאי לראות מולקולה אחת: קודאין. קודאין עצמו כמעט אינו נקשר לקולטן שאליו הוא מיוחס. הוא הוראה לייצר את החומר הפעיל, ולא החומר הפעיל. אותו אנזים בדיוק הוא שמסיר ממנו קבוצה כימית והופך אותו למורפין, וזה אינו המסלול הראשי אלא מיעוט: כחמישה עד עשרה אחוזים בלבד הולכים לשם, בעוד שכשמונים אחוזים הופכים לתוצרים לא פעילים ומופרשים. כלומר כל ההשפעה תלויה במסלול צדדי שעובר דרך אנזים אחד שמשתנה מאדם לאדם. זו כל הנקודה, ואין מעבר לה שום דבר שאפשר או ראוי לומר כאן על אנשים מסוימים.

ולא רק הגנים שלנו משתתפים. ביולי 2013 פורסם בכתב העת "סיינס" ממצא יפה במיוחד: חיידק מעיים בשם *אגרתלה לנטה* מנטרל את הדיגוקסין, תרופת לב ותיקה. החוקרים מצאו שני גנים שהיו כמעט שקטים בתרבות — ונדלקו בעוצמה ברגע שהוסיפו את התרופה. החיידק אינו מפרק את החומר במקרה; הוא **מגיב** לו. והפרט המכריע: החיידק נמצא בכל דגימות הצואה שנבדקו, אבל רק זן אחד שלו נשא את שני הגנים. השאלה אינה אם יש לך את החיידק אלא אם לחיידק שלך יש את הגן. מתוך עשרים אנשים בריאים, שישה פירקו מעט וארבעה עשר פירקו הרבה. בעכברים נמצא גם שחומצת אמינו אחת במזון מעכבת את הפירוק הזה. וההערה ההיסטורית: כבר ב־1981 נצפה שטיפול אנטיביוטי מעלה את רמות אותה תרופה בדם. שלושים ושתיים שנים חלפו בין תצפית אמינה לבין שמו של האחראי.

ולסיום, מה שלא ידוע — וזה חשוב יותר ממה שידוע. אף סקירה מהימנה שנבדקה כאן אינה מוכנה לנקוב באחוז שמסביר כמה מן השונות בין אנשים מקורה בגנטיקה. **היעדר המספר הוא הממצא**. ומה שיש הוא שדה שנוי במחלוקת: ב־2023 פורסם מחקר אירופי רחב שבדק אם בדיקה גנטית מקדימה בפאנל של חמישים וריאנטים בשנים עשר גנים מפחיתה תופעות לוואי. התוצאה שדווחה הייתה עשרים ואחד אחוזים מול עשרים ושמונה וחצי, יחס סיכויים 0.70. אלא שהמחקר היה **פתוח** — כולם ידעו מי בקבוצה מי — ותוצאת המדידה המרכזית הייתה **דיווח עצמי של המטופלים**. ארבעה חוקרים מאוניברסיטת דנדי פרסמו באותו כתב עת מכתב שכותרתו אומרת שהתועלת אינה ברורה, וצוות המחקר השיב. מי שקורא את הפרק הבא יזהה את הצירוף הזה מיד, כי הוא בדיוק מה שהפרק הבא מלמד לא לסמוך עליו.

למה זה ברשימה

כי השאלה הכי נפוצה על תרופות היא למה אותה עושה דברים שונים לשני אנשים, והתשובה המלאה היא בעיקר רשימה של דברים שעוד לא יודעים.

שנה	1977
חלק	איך תרופה עובדת
שער	הגוף והאדם
נושא	שונות בין אנשים

להעמיק

הכירו את הפרמקוגנטיקה

לקריאה

כתבת הסבר בעברית על השונות הגנטית בפירוק תרופות ועל האנזים שבמרכז הפרק הזה.

<https://www.ynet.co.il/articles/0,7340,L-4694661,00.html>

קודאין כהוראה ולא כתרופה

לקריאה

סיכום רשמי שמסביר את המנגנון: מולקולה שאינה פעילה עד שאנזים אחד משנה אותה. באנגלית.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100662/>

הגבנון השני

לקריאה

סקירה על התגלית מ-1977 ועל ההבדלים בשכיחות בין אוכלוסיות, כולל המקומות שבהם המספרים חלוקים. באנגלית.

<https://www.nature.com/articles/6500285>

חיידק שאוכל את התרופה

לקריאה

דיווח על העבודה מ-2013 שזיהתה את החיידק ואת שני הגנים שנדלקים רק בנוכחות החומר. באנגלית.

<https://news.harvard.edu/gazette/story/2013/07/bacterial-blockade/>

חמישים שנות שונות גנטית

מקורות וארכיון

מאמר סקירה מכתב העת "הרפואה" שמסכם את התחום מראשיתו, בעברית.

<https://www.ima.org.il/medicinesite/Article.aspx?NewspaperArticleId=1090>

המחקר הגדול על בדיקה מקדימה

מקורות וארכיון

הניסוי מ-2023 על פאנל של שנים עשר גנים, עם התוצאות המספריות המלאות. באנגלית.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673622018414>

והביקורת עליו

מקורות וארכיון

מכתב למערכת מארבעה חוקרים שטוענים שהתועלת שהמחקר מראה אינה ברורה. באנגלית.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067362300853X>

ספרים

Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs

1962 · Werner Kalow

המונוגרפיה המייסדת של התחום, מובאת כאן כפריט היסטורי ולא כקריאה. לא אומת תרגום עברי.

מדע רע

בן גולדייקר · 2016

תרגום עברי של עדי מרקוזה-הס. שימושי כאן בעיקר בשאלה מתי תוצאה בודדת ומרשימה עדיין אינה ידע.

פלצבו, נוצבו, ומה שנמדד ביניהם

1955 · המספר המצוטט ביותר בתחום נולד בניסוי בלי קבוצת ביקורת

הנרי ביצ'ר, מרדים באוניברסיטת הרווארד, הציג ב-7 ביוני 1955 בכנס באטלנטיק סיטי הרצאה בשם "הפלצבו רב העוצמה". הוא אסף חמישה עשר מחקרים, שבעה מהם של קבוצתו, אלף שמונים ושניים מטופלים, ודיווח שכשלושים וחמישה אחוזים מהם הוקלו כראוי על ידי תכשיר ריק. הטיעון שלו היה מעודן יותר ממה שנשאר ממנו: הוא טען שהתופעה נוגעת לתגובות סובייקטיביות, ושהעקביות של אותו שיעור בין מצבים שונים כל כך מרמזת על מנגנון משותף. והייתה בעבודה שלו בעיה אחת, מבנית ופשוטה: **לא הייתה בה קבוצה שלא קיבלה דבר**. הוא מדד שינוי אצל אנשים שקיבלו תכשיר ריק, וייחס את כל השינוי לתכשיר.

ב-1997 פרסמו גונבר קינלה והלמוט קינה ניתוח מחדש של אותם נתונים עצמם. המסקנה שלהם חדשה: בנתוני המקור **לא נמצאה עדות לאפקט פלצבו כלל**. הם מנו עשרה גורמים שמייצרים אפקט מדומה כשאינן קבוצת ביקורת — החלמה ספונטנית, תנודות טבעיות בסימפטומים, נסיגה לממוצע, טיפול נוסף שניתן במקביל, שינוי טיפול תוך כדי, הטיות סולם, משתני תגובה לא רלוונטיים, תשובות מנומסות, כניעה של נבדק לניסוי, וציטוט שגוי של מקורות. כל העשרה נובעים מאותו חוסר אחד. אם רוצים לזכור דבר אחד מן הפרק הזה, זה הדבר: **בלי הזרוע שלא קיבלה כלום, מודדים זמן, מזג אוויר, מצב רוח ונימוס — וקוראים לזה כדור**.

מה שהתקבל כשמדדו כראוי הוא הרבה פחות מרשים ממה שמספרים. סקירת קוקרן שבחנה התערבויות פלצבו בכל המצבים הקליניים כללה מאתיים ושניים ניסויים עם נתונים ברייחילוף, כשישה עשר אלף וחמש מאות משתתפים, ושישים מצבים רפואיים. בתוצאות בינאריות — קרה או לא קרה — הסיכון היחסי היה 0.93, ורווח הסמך נוגע כמעט באחד. בתוצאות רציפות גודל האפקט היה 0.23, ובכאב 0.28. מה זה אומר במונחים שאפשר לצייר: על קו באורך מאה מילימטרים שבו מסמנים כאב, מדובר **בכשבעה מילימטרים**. זה כל אפקט הפלצבו המפורסם בשיאו המטא-אנליטי. וגרוע מזה: האפקט גדל ככל שהשיטה חלשה יותר. ארבעה ניסויי דיקור גרמניים נתנו כשישה עשר מילימטרים; שלושה ניסויי כאב באיכות מתודולוגית גבוהה נתנו שלושה. החוקרים עצמם דירגו את הסיכון להטיה כנמוך בשמונה אחוזים בלבד מן הניסויים, וכתבו במפורש שקשה להבחין בין השפעת פלצבו על דיווח המטופל לבין הטיה בדיווח עצמו.

ובכל זאת יש כאן דברים אמיתיים שנמדדו, והם מעניינים יותר מן הסיפור העממי. ב-1978 פורסם ניסוי בכאב לאחר עקירת שן בינה: נלוקסון, חוסם של קולטני האופיואידים, לא שינה דבר אצל מי שלא הגיב לתכשיר הריק, אבל **החזיר את הכאב** אצל מי שכן הגיב. כלומר הציפייה הפעילה מערכת אופיואידית פנימית שאפשר לחסום. ב-1999 הראו אמנציו ובנדטי משהו עדין עוד יותר, על מאתיים עשרים ותשעה נבדקים בשתיים עשרה קבוצות: כשמתנים אדם מראש במורפין, תגובת הפלצבו שלו נחסמת על ידי נלוקסון; כשמתנים אותו בחומר אחר שאינו אופיואיד, אותו נלוקסון אינו עושה דבר. **הגוף אינו מייצר "ריפוי" כללי** — הוא משחזר את הפרמקולוגיה **שאליה הותנה**. ובניסויים של מתן גלוי מול מתן סמוי נמצא שחלק ממשי מהשפעתה של תרופה נעלם כשנותנים

אותה בלי שהמטופל יודע, ושלומר לאדם שמוזרק לו משכך כאבים, כשמוזרק לו מי מלח, שווה בכאב שאחרי ניתוח לכמות מדודה של מורפין.

הניסוי שכולם מצטטים בהקשר הזה הוא של טד קפצ'וק מ־2010: שמונים מטופלים במעי רגז, שלושה שבועות, שבו נאמר למשתתפים במפורש שהכדור ריק — ובכל זאת נמדד שיפור. הפרט שכמעט אף אחד אינו מצטט הוא מה בדיוק נאמר להם: שאלה "כדורי פלצבו עשויים מחומר אינרטי, כמו כדורי סוכר, שנמצאו במחקרים קליניים כמשפרי משמעותית תסמיני מעי רגז דרך תהליכי ריפוי עצמי של גוף ונפש". שני חצאי המשפט נאמרו; רק הראשון מצוטט. מטא־אנליזה מ־2021 על שלוש עשרה עבודות כאלה מצאה גודל אפקט 0.72 — ומצינת בעצמה ש"כל תוצאות המדידה העיקריות שנכללו מבוססות על דיווח עצמי". עבודה אחת בלבד מדדה תוצאה אובייקטיבית, והיא לא הראתה דבר, למרות שיפור מדווח.

ולצד זה עומד אחיו התאום, שאת שמו טבע ב־1961 הרופא וולטר קנדי מן הלטינית "אזיק". הניסוי המתוכנן ביותר בנושא הוצג בנובמבר 2020: שישים אנשים שהפסיקו ליטול סטטין בגלל תופעות לוואי קיבלו כל אחד ארבעה בקבוקים עם תרופה, ארבעה עם פלצבו, וארבעה ריקים לגמרי, חודש כל אחד בסדר אקראי, ודיווחו ציון תסמינים יומי. התוצאות: בחודשי הבקבוק הריק 8.0. בחודשי התרופה 16.3. בחודשי הפלצבו 15.4 — כלומר תשעים אחוזים מנטל התסמינים שיוחס לתרופה הופיע גם בלעדיה. שימו לב מה הניסוי הזה הוסיף ומה הוא לא אמר. הוא הוסיף בדיוק את הבקבוק הריק שחסר לביציר. והוא לא אמר שהתסמינים דמיוניים: הם נמדדו, הם אמיתיים, והשאלה שנותרה פתוחה היא מקורם ולא קיומם.

ואם כבר מדובר בכוח ההצעה, שווה לדעת מה נמדד ומה לא. על צבע הכדורים פורסמה ב־1996 סקירה שמצאה שצבעים חמים נתפסים כמעוררים וקרירים כמרגיעים — ושניסויי היעילות עצמם "הראו הבדלים לא עקביים בין צבעים". על המחיר הראיה טובה יותר: ב־2008 קיבלו שמונים ושניים מתנדבים שוקים חשמליים מכוילים ואחריהם כדור. למי שנאמר שהכדור עולה שני דולר וחצי, שמונים וחמישה אחוזים דיווחו על הפחתת כאב; למי שנאמר שהוא הוזל לעשרה סנט, שישים ואחד אחוזים. אותו כדור בדיוק. ולבסוף, על העיוורון עצמו: סקירה מ־2022 שבדקה מאה חמישים וארבעה ניסויים של תרופות נוגדות דיכאון מצאה שרק אחד עשר מהם, כשבעה אחוזים, בדקו בכלל אם העיוורון החזיק. ובאלה שכן בדקו — הוא החזיק. הכישלון כאן אינו בשלמות הניסויים אלא בכך שתשעים ושלושה אחוזים מהם מעולם לא טרחו לבדוק. וזה, במשפט אחד, מה שהפרק הזה מלמד לשאול על כל טענה רפואית שתפגשו.

למה זה ברשימה

כי זה הפרק שמלמד את השאלה שצריך לשאול על כל טענה רפואית — מה בדיוק נמדד, ומי דיווח עליו.

שנה	1955
חלק	איך תרופה עובדת
שער	הגוף והאדם
נושא	מדידה ודיווח

להעמיק

מיתוס הפלצבו

לקריאה

מסה עברית שמפרקת את הנרטיב המקובל, מצטטת את ביצ'ר ואת מי שפירקו אותו, ומונה את עשרת הגורמים.

<https://alaxon.co.il/article/מיתוס-הפלצבו/>

סודות הפלצבו והנוצבו

לקריאה

סקירה עברית על שני צדי המטבע, כולל ממצא תשעים האחוזים מניסוי הבקבוק הריק.

<https://davidson.org.il/read-experience/sciencenews/סודות-הפלצבו-והנוציבו/>

סקירת קוקרן המלאה

לקריאה

מאתיים ושניים ניסויים, והמקום המדויק שבו כתוב שהאפקט בכאב הוא כשבעה מילימטרים. באנגלית.

https://www.rima.org/web/medline_pdf/placebointerventions.pdf

פלצבו בלי הונאה

לקריאה

הניסוי מ-2010, ובתוכו המשפט המלא שנאמר למשתתפים — שני חצאיו. באנגלית.

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015591>

הניסוי שהוסיף בקבוק ריק

לקריאה

דיווח על הניסוי מ-2020 שבו כל משתתף עבר שלושה סוגי חודשים, עם הציונים המלאים. באנגלית.

<https://www.tctmd.com/news/both-statins-and-placebos-produce-very-real-side-effects-samson>

המאמר המקורי של ביצ'ר

מקורות וארכיון

המקור עצמו: חמישה עשר מחקרים, אלף שמונים ושניים מטופלים, ואף לא קבוצת ביקורת אחת. באנגלית.

<https://www.dcsience.net/beecher-placebo-1955.pdf>

כדור יקר משכך יותר

מקורות וארכיון

העבודה מ-2008 עם שמונים ושניים מתנדבים: שמונים וחמישה אחוזים מול שישים ואחד, אותו כדור. באנגלית.

[https://people.duke.edu/~dandan/webfiles/PapersPI/Commercial Features.pdf](https://people.duke.edu/~dandan/webfiles/PapersPI/Commercial%20Features.pdf)

ציפייה מול התניה

מקורות וארכיון

הניסוי שהראה שהגוף משחזר את התרופה שאליה הותנה, ולא ריפוי כללי. באנגלית.

<https://www.jneurosci.org/content/19/1/484>

ספרים

מדע רע

בן גולדייקר · 2016

תרגום עברי של עדי מרקוזה-הס. הפרק על פלצבו ועל נסיגה לממוצע הוא בדיוק ארגז הכלים של היחידה הזאת.

The Powerful Placebo

1997 · Arthur K. Shapiro & Elaine Shapiro

היסטוריה ארוכה של הרעיון, מן הרפואה העתיקה ועד הניסוי המבוקר. לא אומת תרגום עברי.

פניצילין, או עשר השנים שבהן לא קרה כלום

1940 · הסיפור המסופר ביותר ברפואה, ורובו לא קרה כפי שמספרים

מה שקרה בקומה השנייה בבית החולים סנט מרי בלונדון בספטמבר 1928 שנוי במחלוקת כבר בתאריך. אלכסנדר פלמינג חזר מחופשה והגיע למעבדה ב־3 בספטמבר; הוא עצמו כתב מאוחר יותר "כשהתעוררתי מיד אחרי עלות השחר ב־28 בספטמבר 1928"; ורישומיו מתעדים איסוף של העובש המקורי ב־30 באוקטובר. הסתירה אינה פרט טכני, והיא הובילה לשחזור מן הימים בהיסטוריה של המדע. ב־1966 ניסה רונלד הייר לחזור על התופעה וכשל שוב ושוב; הוא הצליח פעם אחת ב־1 באוגוסט, וכעבור שבועיים נכשל שוב. מה שהתברר הוא שהעובש מייצר את החומר רק מתחת לעשרים מעלות, ואילו החיידק זקוק לחום. יומן מזג האוויר של לונדון ב־1928 מראה גל חום באמצע אוגוסט ואחריו תשעה ימים קרים החל מן ה־28 בחודש. כלומר הסדר היה הפוך ממה שנדמה: **העובש גדל קודם, בקור, והחיידק רק אחר כך**. ומאיפה הגיע העובש? לא מחלון פתוח אלא ממעבדת הפטריות של עמית בקומה שמתחת.

מה שפלמינג עשה עם זה ראוי לתשומת לב דווקא משום שהוא כישלון. הוא נתן לחומר את שמו ב־7 במרץ 1929, וראה שהוא הורג חיידקים מסוימים ואינו נוגע באחרים — ומשום כך תפס אותו בעיקר ככלי מעבדה שמאפשר לבודד את החיידקים שאינם נפגעים. כך גם הציג אותו, ב־13 בפברואר 1929, תחת כותרת שמדברת על מצע בידוד; ההרצאה "לא זכתה לתשומת לב או להערה כלשהי". המאמר שפרסם במאי אותה שנה לא משך עניין. הוא טעה בכימיה — כתב שהחומר מסיס באלכוהול ובלתי מסיס באתר ובכלורופורם, בעוד שהוא מסיס בשלושתם — שני עוזריו עזבו, והוא נטש את הנושא. כשנשאל אם אפשר יהיה להשתמש בזה אי פעם, השיב: "אינני יודע. זה בלתי יציב מדי. צריך יהיה לטהר אותו, ואני לא יכול לעשות את זה לבד".

שנים עשרה שנים אחר כך עשה את זה מישוהו אחר. הווארד פלורי וארנסט צ'יין, באוקספורד, בחרו ב־1938 לבדוק חומרים אנטיביוטיים — ומצאו את המאמר הנשכח של פלמינג בעצמם. ב־25 במאי 1940, בשעה אחת עשרה בבוקר, הזריק פלורי שמונה עכברים בסטרפטוקוק אליים ונתן לארבעה מהם את החומר. עד השעות הקטנות של הלילה מתו כל ארבעת העכברים שלא קיבלו דבר, וארבעת המטופלים חיו. מה שבא אחר כך הוא לא סיפור של גאונות אלא של ייצור. נורמן היטלי גילה שסירי לילה מחרסינה מתאימים לגידול, ואז תכנן כלי חרס ייעודי הניתן להערמה; הוא אסף מאה שבעים וארבעה מתוך הזמנה של חמש מאות ב־22 בדצמבר 1940, ושלושה ימים אחר כך הם נזרעו בנבגים. את העבודה עשו שש נשים ששמותיהן מתועדים במוזיאון באוקספורד — רות קאלו, קלייר אינאיאת, בטי קוק, פגי גרדנר, מייגן לנקסטר ופטרישיה מקינגני. המועצה למחקר רפואי הקציבה לפלורי שלוש מאות לירות שטרלינג ועוד שתי לירות בשבוע לכל אחת משתי פועלות.

המטופל הראשון היה שוטר מילואים מאוקספורד בשם אלברט אלכסנדר. הוא הגיע כשמורסות מכסות את ראשו ועין אחת כבר הוסרה. ב־12 בפברואר 1941 החל צ'רלס פלטשר לטפל בו, ותוך יממה ירד החום והזיהום החל להירפא. לא היה מספיק חומר. הצוות חילץ את החומר מחדש מן השתן שלו והחזיר אותו אליו, וביום

החמישי נגמר המלאי. הוא הידרדר ומת ב־15 במרץ. כשמספרים את הסיפור הזה מוסיפים לו בדרך כלל קוץ של ורד שגרים לשריטה; הסיבה לפציעה אינה ודאית, וייתכן שהייתה הפצצה.

מכאן זה הפך לשאלה תעשייתית, והיא נפתרה בארצות הברית. פלורי והיטלי טסו לשם ביולי 1941 והגיעו למעבדת מחקר חקלאית בפאוריה שבאילינוי, שם התברר שנוזל תירס מתסיסה מעלה את היבול פי עשרה. הזן הטוב ביותר נמצא במלון עבש בשוק פירות מקומי; מי בדיוק מצאה אותו לא ידוע — הארכיון האמריקאי עצמו כותב שזהותה אינה ודאית, וכמה גרסאות סותרות מתחרות על השם. הייצור עלה מעשרים ואחד מיליארד יחידות ב־1943 לאלף שש מאות שישים ושלושה מיליארד ב־1944, ולקראת הנחיתה בנורמנדי ב־6 ביוני 1944 יוצרו שני מיליון ושלוש מאות אלף מנות. וכדי להבין מה המשמעות של המספרים האלה, שווה לזכור מה היה שנתיים קודם: ב־14 במרץ 1942 קיבלה אישה בשם אן מילר כמות בגודל כף אחת — **כמחצית מכל המלאי שהיה אז בארצות הברית כולה**.

ולמה זה בכלל עובד, ידעו רק עשרים ושלוש שנים אחר כך. ב־1965 הראו טיפר וסטרומינג'ר שצורת המולקולה מחקה את קצה השרשרת שממנה בנויה דופן החיידק. האנזים שאמור לחבר את הקצה הזה תופס את המתחזה — ונקשר אליו לצמיתות. החיבורים בדופן מפסיקים להיווצר, הדופן נכשלת, והתא מתפוצץ מלחץ פנימי. והסיבה שזה אינו פוגע בנו פשוטה עד כדי אלגנטיות: **לתאים שלנו אין דופן כזאת בכלל**. אין מה לחקות ואין מה לחסום. זה כל סוד הרעילות הבררנית בסיפור הזה.

ודבר אחרון, שהוא גם הקשר לחלק השלישי של הפקולטה. ב־28 בדצמבר 1940 — לפני שטופל ולו חולה אחד מחוץ למעבדה — פרסמו אדוארד אברהם וארנסט צ'יין הודעה קצרה בכתב העת "נייצ'ר" תחת הכותרת "אנזים מחיידקים המסוגל להרוס פניצילין". כלומר העמידות תועדה לפני השימוש. חיידקים עמידים זוהו כבר ב־1942, ועד סוף שנות השישים היו למעלה משמונים אחוזים מן הזנים שנבדקו בבתי חולים ובקהילה עמידים לחומר הזה. פלמינג עצמו הקדיש חלק מהרצאת הנובל שלו, ב־11 בדצמבר 1945, לתרחיש מדומיין של אדם שנוטל כמות קטנה מדי ובכך "מלמד" את החיידקים לעמוד בפניה. התופעה שהוא תיאר היא נושא היחידה השבע עשרה כאן.

למה זה ברשימה

כי בין הצלחת המזוהמת לבין התרופה עומדים שנים עשר חורף, צוות אחר לגמרי, ומאתיים כלי חרס — וזה בדיוק מה שנמחק מן הסיפור העממי.

שנה	1940
חלק	מאיפה תרופות מגיעות
שער	זיהומים
נושא	אנטיביוטיקה

פלמינג, הגילוי והנטישה

לקריאה

סקירה עברית קצרה על מה שפלמינג עשה ועל מה שלא עשה, ועל הצוות שהמשיך במקומו.

<https://davidson.org.il/read-experience/sciencehistory/פלמינג-אלכסנדר-9>

הצוות שהפך עובש לתרופה

מקורות וארכיון

תערוכת מוזיאון אוקספורד, ובה שמותיהם של כל חברי הצוות כולל שש הנשים שגידלו את העובש. באנגלית.

<https://www.mhs.ox.ac.uk/backfromthedeath/exhibition/team-penicillin/>

האנזים שהרס פניצילין, 1940

מקורות וארכיון

ההודעה בת העמוד שמתעדת עמידות לפני שהתרופה ניתנה לחולה כלשהו מחוץ למעבדה. באנגלית.

<https://www.nature.com/articles/146837a0>

ההסבר שהגיע בשנת 1965

מקורות וארכיון

המאמר שהציע כי המולקולה מחקה את קצה שרשרת הדופן ונקשרת לאנזים לצמיתות. באנגלית.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC219812/>

הרצאת הנובל של פלמינג

מקורות וארכיון

הדף הרשמי של ההרצאה מ־1945, שבה הזהיר מעמידות עוד לפני שהתרופה הופצה בעולם. באנגלית.

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/>

תעלומת המלון העבש

מקורות וארכיון

הארכיון החקלאי האמריקאי מודה בעצמו שאין לדעת מי מצאה את הזן שהאכיל את העולם. באנגלית.

<https://scientificdiscoveries.ars.usda.gov/tellus/stories/articles/enduring-mystery-moldy-mary>

פניצילין ויום הפלישה

מקורות וארכיון

מסמכי הארכיון הלאומי הבריטי על הקצאות הייצור ועל המריבה מי יקבל כמה. באנגלית.

<https://www.nationalarchives.gov.uk/explore-the-collection/stories/d-day-and-penicillin/>

ספרים

The Mold in Dr. Florey's Coat

2004 · Eric Lax

הסיפור המלא של קבוצת אוקספורד, מן המאמר הנשכח ועד סירי החרסינה. לא אומת תרגום עברי.

Alexander Fleming: The Man and the Myth

1984 · Gwyn Macfarlane

הספר שפירק את האגדה, בכתובה של מי שהכיר את המעורבים. לא אומת תרגום עברי.

הסולפה, והאסון שיצר את הרגולציה

1937 · מאה אנשים מתו כי החוק לא דרש שום בדיקה, ואי אפשר היה להאשים איש

התרופה האנטיבקטריאלית הראשונה שעבדה בבני אדם נולדה במעבדת צבעים. שני כימאים בחברת באייר, יוזף קלארר ופריץ מיטש, סינתזו צבע אדום מקבוצת האזו; הפתולוג גרהרד דומאק הוא שבדק אותו בעכברים. את התאריכים כדאי לומר בזהירות, כי המקורות סותרים זה את זה: בקשת פטנט גרמנית מנובמבר 1931 מצד אחד, ובקשה נוספת מדצמבר 1932 מצד שני, וניסוי העכברים המכריע מתוארך פעם לסוף 1931 ופעם לסתיו 1932. מה שוודאי הוא הפרסום — 15 בפברואר 1935, בכתב עת רפואי גרמני. כלומר בין העכבר להכרזה עברו כשלוש שנים.

לסיפור הזה נלווה תמיד אותו פרט: בתו של דומאק, הילדגרד, נדקרה במחט, פיתחה זיהום, ההמלצה הייתה לקטוע את הזרוע, והיא קיבלה את החומר וניצלה. שתי מסגרות זמן מתחרות על הפרט הזה — מקור אחד מתארך את הפציעה ל־4 בדצמבר 1935 ואחר ל־1932 — והפער הזה, שלוש שנים בסיפור שכולם מספרים, הוא בדיוק מה שקורה לאנקדוטות שמסופרות הרבה. מה שמתועד היטב הוא התוצאה הצדדית: הצבע נשאר בעורה, והיא נותרה עם גוון אדמדם לשארית חייה. המטופלת הראשונה של התרופה הייתה צבועה בה.

ואז הגיעה מפריס התגלית שהפכה את כל העסק. בסוף 1935 הראו זיאק ותרז טרפואל, דניאל בובה ופדריקו ניטי שהצבע האדום אינו התרופה כלל. הגוף מפרק אותו, ומה שפועל הוא מולקולה פשוטה וחסרת צבע שנותרת אחריו. זה הסביר גם למה הבדיקות במבחנה נראו חסרות ערך ורק העכברים עבדו: במבחנה אין מי שיפרק. וכאן נכנס הפרט הכלכלי היפה ביותר בפקולטה הזאת. אותה מולקולה חסרת צבע הוכנה לראשונה ב־1908 בידי סטודנט לכימיה בווינה בשם פאול גלמו, ופטנט עליה ניתן לבאייר ב־1909 — כחומר ביניים לצביעה, בלי שאיש חשד שמדובר בתרופה. ב־1935 הפטנט ההוא כבר פג. התרופה החשובה בעשור לא הייתה שייכת לאיש, כימאים בכל העולם בנו ממנה מאות נגזרות, והמוצר של באייר לא הניב את הרווחים שציפו לו.

המנגנון, שהובהר ב־1940, הוא הדגמה מושלמת של עיכוב תחרותי. חיידקים חייבים לייצר לעצמם חומצה פולית, והשלב הראשון בייצור משתמש במולקולת מוצא מסוימת. המולקולה מן הסולפה דומה לה מספיק כדי שהאנזים יקבל אותה בטעות — ואז הייצור נעצר, ובלי חומצה פולית אי אפשר לבנות את אבני הבניין של החומר התורשתי. הראיה הנקייה שזה אכן עיכוב תחרותי ולא משהו אחר: כשמוסיפים לתרבית את מולקולת המוצא האמיתית בעודף, ההשפעה מתבטלת. ולמה זה אינו פוגע בנו? כי אנחנו אוכלים חומצה פולית ואיננו מייצרים אותה. אין אצלנו פס ייצור כזה שאפשר לעצור.

ואז, ב־1937, קרה הדבר שבגללו היחידה הזאת קיימת. חברה קטנה בטנסי רצתה לשווק את החומר בצורה נוזלית. הכימאי הראשי שלה, הרולד ווטקינס, הוסיף טעם פטל והמיס את האבקה בדיאטילן גליקול — ממס שמשמש בנוזל קירור לרכב. הוא לא ערך שום בדיקת רעילות, משום שהחוק לא דרש אחת. המשלוחים יצאו

ב־4 בספטמבר; בתחילת אוקטובר הגיעו הדיווחים הראשונים על מקרי מוות. בסופו של דבר מתו בין מאה וחמישה למאה ושבעה אנשים, כשליש מהם ילדים ותינוקות, אחרי שבעה עד עשרים ואחד ימים של כאבי בטן, הקאות, דום שותן ופרכוסים. מכתב של אם שנשלח לנשיא רוזוולט נשמר בארכיון: "בפעם הראשונה שהיה לי צורך לקרוא לרופא עבורה... כל מה שנותר לנו הוא לטפל בקבר הקטן שלה".

ומה שקרה אז מסביר מה זה בכלל חוק. מנהל המזון והתרופות האמריקאי לא יכול היה לפעול נגד רעל, משום שהחוק לא אמר דבר על בטיחות. הוא תפס את המוצר בעילה של סימון מטעה: "אליקסיר" מציין בהגדרה תכשיר שיש בו אלכוהול, ובוזה לא היה. הקנס כולו היה עשרים ושישה אלף דולר, על המילה. כמעט כל כוח האדם של הרשות, מאתיים שלושים ותשעה מפקחים וכימאים, נשלח לרדוף אחרי הבקבוקים; מתוך מאתיים וארבעים גלונים שיוצרו הוחזרו מאתיים שלושים וארבעה גלונים ופיינט אחד. ששת הגלונים החסרים הם מקרי המוות. ווטקינס שם קץ לחייו בינואר 1939 בהמתנה למשפט. ובעל החברה אמר בפומבי שלא הייתה שום שגיאה בייצור המוצר ושאינו חש באחריות כלשהי מצידם — ולפי החוק של 1937 הוא צדק.

ב־25 ביוני 1938 נחתם חוק חדש שדרש לראשונה מיצרן להוכיח לרשות שתרופה בטוחה לפני שהיא נמכרת. שימו לב מה עוד לא נכנס לשם: הוכחה שהיא עובדת. את זה הוסיף רק חוק משנת 1962, ולשם כך נדרש אסון שני — התלידומיד, שבארצות הברית מעולם לא אושר, משום שפרנסס קלסי סירבה לאשר אותו בגלל ראיות בטיחות לקויות ועמדה בלחץ מתמשך מצד החברה. התיקון שנחתם ב־10 באוקטובר 1962 הוסיף דרישה לראיה מהותית ליעילות מתוך מחקרים מבוקרים כהלכה, הסכמה מדעת של משתתפי ניסויים, דיווח חובה על תופעות לוואי, וכללי ייצור מחייבים. עשרים וארבע שנים, שני אסונות, שתי דרישות. בישראל מעוגן הרישום בפקודת הרוקחים בנוסחה החדש משנת 1981, המאחדת הוראות קודמות: סעיף 47א מקים את פנקס התכשירים, ותכשיר רשום הוא זה שנרשם בו ורישומו בתוקף. כל פעם שמישהו שואל למה אישור תרופה לוקח כל כך הרבה זמן, התשובה המלאה נמצאת באותם מאתיים שלושים וארבעה גלונים.

למה זה ברשימה

כי כל דרישה שקיימת היום מתרופה לפני שהיא נמכרת נולדה אחרי מקרה מוות מסוים, ואפשר להצביע על התאריך.

שנה	1937
חלק	מאיפה תרופות מגיעות
שער	זיהומים
נושא	רגולציה

הרופאה שעצרה את התלידומיד

לקריאה

סקירה עברית על פרנסס קלסי ועל התיקון מ-1962 שהוסיף לראשונה דרישת יעילות.

<https://davidson.org.il/read-experience/sciencehistory/הרופאה-שבילמה-את-התלידומיד/>

מכדור הקסם אל הפרונטוזיל

לקריאה

סקירה עברית על הדרך מרעיון הכדור הבררני ועד לתרופה האנטיבקטריאלית הראשונה.

<https://davidson.org.il/read-experience/maagarmada/אנטיביוטיקה-כדור-הקסם/>

מסמך האסון עצמו

מקורות וארכיון

פרסום הרשות האמריקאית, ובו מכתב האם לנשיא ונתוני המרדף אחרי הבקבוקים. באנגלית.

https://www.fda.gov/files/about_fda/published/The-Sulfanilamide-Disaster.pdf

המאמר שהראה שזה עיכוב תחרותי

מקורות וארכיון

העבודה מ-1940 שהוכיחה שעודף של מולקולת המוצא האמיתית מבטל את ההשפעה. באנגלית.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2065323/>

מה החוק מ-1938 דרש ומה לא

מקורות וארכיון

דף רשמי שמפרט בדיוק מה נכנס לחוק שנחתם ביוני 1938 ומה נשאר מחוצה לו. באנגלית.

<https://www.fda.gov/about-fda/changes-science-law-and-regulatory-authorities/part-ii-1938-food-drug-cosmetic-act>

פקודת הרוקחים ופנקס התכשירים

מקורות וארכיון

נוסח הפקודה הישראלית, ובה הסעיף שמקים את הפנקס שבו נרשמות תרופות בישראל.

https://www.nevo.co.il/law_html/law01/p211_002.htm

ההרצאה שנשאה שמונה שנים באיחור

מקורות וארכיון

דומאק נבחר לפרס ב-1939, נאסר, נאלץ לסרב, וקיבל את המדליה ב-1947. באנגלית.

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1939/domagk/lecture/>

ספרים

The Demon Under the Microscope

2006 · Thomas Hager

הסיפור השלם של הסולפה, מן המעבדה בגרמניה ועד הבקבוקים בטנסי. לא אומת תרגום עברי.

The First Miracle Drugs

2007 · John E. Lesch

הגרסה האקדמית, ובה נפתרות כמה מן הסתירות שבתאריכים. לא אומת תרגום עברי.

דיגיטליס, או איך בודקים תרופה עממית

1785 · רופא אחד שפרסם גם את המקרים שבהם זה לא עבד

בשנת 1775 התבקש הרופא והבוטנאי ויליאם ויתרינג לחוות דעה על מרשם משפחתי לריפוי מיימת. כך הוא מספר את זה בעצמו: "נאמר לי שהמרשם נשמר זמן רב בסוד בידי אישה זקנה משרופשייר, שלעיתים ריפאה אחרי שהמטפלים המסודרים יותר נכשלו". התערובת הכילה "עשבים עשבים שונים או יותר; אך לא היה קשה במיוחד למי שבקי בעניינים אלה להבחין שהעשב הפעיל אינו יכול להיות אלא האצבעונית". שימו לב מה קרה כאן ומה לא. הוא לא ערך ניסוי כדי לזהות את המרכיב הפעיל — הוא ידע בוטניקה, והשליך תשעה עשר עשבים על סמך ידע קודם. הניסוי בא אחר כך.

ואחר כך באו עשר שנים. ב־1785 פרסם ספר בשם "דין וחשבון על האצבעונית ועל כמה משימושיה הרפואיים", ובו מאה שישים ושלושה מקרים לפי הספירה המקובלת — מאה חמישים ושישה מן הפרקטיקה הפרטית שלו ושבעה מבית החולים הכללי בבירמינגהם. וההקדמה מכילה את המשפט שכל היחידה הזאת תלויה בו: "קל היה להביא מקרים נבחרים, שהצלחת הטיפול בהם הייתה מדברת בחוזקה לטובת התרופה... אך האמת והמדע היו מגנים את הנוהג הזה. על כן הזכרתי כל מקרה שבו רשמתי את האצבעונית, מתאים או לא מתאים, מוצלח או אחרת". וכשעמיתים שלחו לו מקרים משלהם, הוא סירב לכלול אותם משום שהיו "נבחרים מדי" — הוא חשש שהקורא יגבש מהם מושג מנופח על התרופה. זיהוי של הטיית פרסום, ופעולה נגדה, בשנת 1785.

מה שהוא צדק בו ראוי למנות, כי זה לא מעט. הוא הפריד את ההשפעה הרצויה מן ההקאה והשלשול האלימים שהיו בעצם מה שהעם העריך בתכשיר, וכתב במפורש שההשפעה המשתנת "אינה תלויה כלל בכך שהוא מעורר בחילה או הקאה". הוא הבחין שהתכשיר עובד טוב יותר אצל מטופלים בעלי דופק חלש או לא סדיר. ויוחסה לו הקביעה שיש לו "כוח על תנועת הלב, במידה שטרם נצפתה בשום תרופה אחרת". ומה שהוא טעה בו חשוב לא פחות: הוא סיווג את החומר בעיקר כמשתן לטיפול במיימת, ולא כתרופת לב שההשתנה היא רק תוצאה משנית של לב שעובד טוב יותר. לכן הוא נתן אותו גם במיימות שמקורן אינו לברי, ושם זה נכשל — והכישלונות האלה נמצאים בספר. שהלב הוא העיקר התברר רק סביב 1900, בניסויים על לב מבודד.

על הסיפור הזה נטפלה אגדה שכדאי לפרק. "אמא האטון", האישה הזקנה ששמרה את הסוד, לא הייתה קיימת מעולם: היא הומצאה במודעת פרסומת של חברת תרופות אמריקאית ב־1928, כולל איור, והועתקה מספר לספר עד שנעשתה עובדה. מה שכן מתועד מכולן יותר: ויתרינג התבקש להעריך מרשם כתוב, ובנפרד סיפר לו רופא אחר על מקרה שטופל בשורש של אותו צמח — לא בעלה שוויתרינג עצמו ציין אחר כך. האגדה נקייה יותר מן המציאות, כרגיל.

למה זה בכלל עובד ידעו מאה שבעים שנה אחר כך, והשרשרת יפה. ב־1953 הראה שאצמן שחומרים מקבוצה זו מעכבים את ההובלה הפעילה של נתרן ואשלגן דרך קרום התא, וב־1957 זוהה האנזים שעושה את ההובלה

הזאת — משאבה שמוציאה נתון ומכניסה אשלגן, ושעל גילוייה ניתן פרס נובל ב־1997. מכאן זה מתגלגל כמו שורת דומינו: המשאבה מעוכבת, הנתון בתוך התא עולה, המפל שמניע מחליף אחר נחלש, פחות סידן מוצא החוצה, הסידן בתוך התא עולה — והתכווצות שריר הלב חזקה יותר. בספרות המקצועית מנסחים את זה בגלוי: החומר פועל על ידי הרעלה של המשאבה. וזו בדיוק הסיבה שהחומר הזה הפך לדוגמת בית הספר למרווח בטיחות צר, מפני שהכמות שמשפיעה והכמות שמזיקה קרובות מאוד זו לזו — ויותר מזה, רמות החומר בדם אינן תמיד מתואמות עם הרעילות, כך שהמרווח אינו רק צר אלא גם קשה למדידה.

ודבר אחרון, שהוא בעצם תרגיל בחשיבה. מקובל לספר שהצהוב של ואן גוך נבע מהרעלה של החומר הזה, שכן אחת מתופעות הרעילות המתועדות היא הילות צהובות סביב אורות. מאמר בכתב עת רפואי בריטי מ־2013 מפרק את הטענה לרכיביה, וכך גם סקירה עברית מ־2017. אין שום תיעוד לכך שוואן גוך קיבל אי פעם את החומר. הרופא שטיפל בו בדק את עיניו ב־1889 ומצא ראייה מצוינת וראיית צבעים תקינה לגמרי. הצהוב מופיע בצירים שנה לפני האשפוז. והוא תמיד מונח מול כחול ולבן — שני צבעים שהילות צהובות היו מטשטשות זה בזה. כל הראיה הפיזית לטענה היא ענף אצבעוניית שמונח בחזית דיוקן הרופא מ־1890, ושם הוא פשוט מה שהוא: סמל מקצועי של האיש המצויר. הסיפור היפה נשען על פרט אחד בציור, והתיעוד הרפואי אומר לא. ויתרינג, אגב, היה מסכים: זה בדיוק סוג המקרה שהוא היה מפרסם גם כשאינו מסתדר.

למה זה ברשימה

כי ב־1785 עשה רופא מבירמינגהם את הדבר שרוב המחקר הרפואי מתקשה לעשות עד היום — פרסם את כל המקרים, כולל אלה שהכשילו את הטענה שלו.

שנה	1785
חלק	מאיפה תרופות מגיעות
שער	לב וכלי דם
נושא	תרופות מן הצמח

להעמיק

צהוב בעיניים

לקריאה

בדיקה עברית של הטענה שהצהוב של ואן גוך בא מתרופת לב, שמגיעה למסקנה שלילית.

<https://davidson.org.il/read-experience/sciencenews/צהוב-בעיניים/>

מצמח מרפא לתרופה

לקריאה

סקירה עברית על המעבר מתכשיר עממי לתרופה מתוקנת, ומה בדיוק משתנה בדרך.

<https://davidson.org.il/read-experience/sciencepanorama/מחליטות-צמחים-לתרופות-בבית-המרקחת/>

למה הוא פרסם גם את הכישלונות

לקריאה

ניתוח היסטורי של הסירוב לקבל מקרים "נבחרים מדי" מעמיתים. באנגלית.

<https://www.jameslindlibrary.org/articles/witherings-1785-appeal-for-caution-when-reporting-on-a-new-medicine/>

הראיות בפרשת ואן גוך, אחת אחת

לקריאה

המאמר הרפואי שמפרק את הטענה ומראה מה בדיוק חסר בה. באנגלית.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3693787/>

ויתרינג והאצבעונית

לקריאה

סקירה עם התאריכים, המספרים והציטוטים מן ההקדמה. באנגלית.

<https://hekint.org/2017/01/27/william-withering-and-the-foxglove/>

הספר של ויתרינג, 1785, במלואו

מקורות וארכיון

הטקסט המקורי, ובו ההקדמה שמסבירה למה פורסם כל מקרה "מוצלח או אחרת". באנגלית.

<https://www.gutenberg.org/ebooks/24886>

האישה שלא הייתה

מקורות וארכיון

תיעוד של מודעת הפרסומת מ-1928 שהמציאה דמות היסטורית שמצוטטת עד היום. באנגלית.

https://en.wikipedia.org/wiki/Mother_Hutton

ספרים

1785–1985 An Account of the Foxglove and its Medical Uses

1985 · J. K. Aronson

המהדורה המדעית: הטקסט של ויתרינג עם מאתיים שנות פרשנות לצידו. לא אומת תרגום עברי.

מדע רע

בן גולדייקר · 2016

תרגום עברי של עדי מרקוזה-היס. אינו עוסק באצבעונית, אבל עוסק בדיוק בבעיה של ויתרינג: מקרים נבחרים מול כל המקרים.

סטטינים, או עובש שנדחה וקיבל פרס

1973 · שש אלף פטריות, תרנגולות מטילות, ומחלוקת שלא הוכרעה

אקירה אנדו נולד ב־1933 בחווה בצפון יפן והתאהב בפטריות בילדותו. הוא הצטרף לחברת התרופות סנקיו ב־1957, ואחרי כמה שנים על אנזימים של פרי הפנה את תשומת לבו לייצור הכולסטרול בגוף. את ההשראה הוא תולה במה שלמד בשנות הלימודים על הדרך שבה נמצא הפניצילין בעובש, ומכאן במחשבה שפטריות עשויות להיות מקור לחומרים פעילים. בתחילת שנות השבעים הוא התחיל לסרוק — כששת אלפים זני מיקרואורגניזמים, בשיטת בדיקה דו־שלבית שתוכננה כך שרק מעכב שפועל בשלב מוקדם מאוד במסלול הייצור ישרוד את שני השלבים. ביולי 1973 הוא בודד חומר מפטרייה אחת. הסריקה נמשכה שנתיים.

הסיבה שהתכנון של הבדיקה היה חכם נמצאת באנזים שנבחר כמטרה. במסלול ייצור הכולסטרול יש שלב אחד שנקרא "הצעד המחייב": כל מה שעובר אותו כבר לא יכול להפוך לשום דבר אחר. זהו המקום ההגיוני היחיד לעצור. ומה שהתברר כשצולם המבנה ב־2001 הוא יפה במיוחד: למולקולה שאנדו מצא יש חלק שצורתו דומה לחומר המוצא של אותו אנזים, והוא מתיישב בדיוק במקומו — ואילו שאר המולקולה, חלק נוקשה ודוחה מים, נכנס לחריץ שנפתח באנזים רק כשקצהו מתפרק מסדרו. האנזים ממש משנה את צורתו כדי להחזיק את המתחזה. והמתחזה נקשר חזק פי אלפים מחומר המוצא האמיתי, ולעולם אינו מגיב.

אבל זה עדיין לא מסביר למה הכולסטרול בדם יורד, והתשובה הגיעה ממקום אחר לגמרי. מייקל בראון וג'וזף גולדשטיין קיבלו את פרס נובל לשנת 1985 על גילוי לולאת המשוב: לתאים יש על פניהם קולטנים שקולטים מן הדם את החלקיקים נושאי הכולסטרול, ומספר הקולטנים אינו קבוע — כשנכנס כולסטרול רב, התא מוריד קולטנים; כשחסר, הוא מעלה. ומכאן: כשחוסמים את הייצור הפנימי, תאי הכבד "רעבים", מגדילים את מספר הקולטנים, והקולטנים האלה שואבים מן הדם. ההשפעה על הדם אינה תוצאה ישירה של החסימה — היא תוצאה של התרמוסטט של התא עצמו. הודעת הפרס של 1985 מזכירה במפורש את החומרים האלה כדרך להעלות את מספר הקולטנים.

ובדרך כמעט הכול נכשל. ב־1974 קיבלו חולדות את החומר שבעה ימים, והכולסטרול בדמן לא ירד כלל; אנדו וקבוצתו הראו שהסיבה היא אותה לולאת משוב בדיוק, פועלת בכיוון ההפוך. באביב 1976 פנה אנדו לפתולוג בחברה שגידל תרנגולות מטילות למחקר אחר, וזה הסכים לשיתוף פעולה. אצל התרנגולות ירד הכולסטרול בשלושים וארבעה אחוזים בתוך שבועיים, ואחר כך אושר בכלבים ובקופים. באוגוסט 1977 פנה רופא מבית החולים של אוניברסיטת אוסקה ושאל אם אפשר להשתמש בחומר אצל מטופלת אחת. בפברואר 1978 החל הטיפול: אישה בת שמונה עשרה שרמת הכולסטרול בדמה הייתה אלף מיליגרם לדציליטר, והיא ירדה זמנית לכשבע מאות. היא הייתה האדם הראשון בעולם שקיבל חומר מן הקבוצה הזאת.

ובאוגוסט 1980 הכול נעצר. סנקיו כינסה את הרופאים והודיעה על השעיית הפיתוח. הנימוק שנמסר: בניסוי רעילות ארוך, שבו קיבלו כלבים את החומר במשך שנתיים, לא נמצא דבר בקבוצה שקיבלה את הכמות הנמוכה — אך בקבוצות שקיבלו כמות גדולה פי ארבעה ופי שמונה נמצאו לימפומות. דוח הרעילות ההוא מעולם לא פורסם. כל מה שידוע לציבור מגיע מתיאורו של אנדו עצמו, והוא כתב על כך שלושים שנה אחר כך משפט שראוי לצטט במלואו: "כך שנראה שבין אם לימפומות אכן זוהו ובין אם לא, סנקיו יכולה להמשיך בפיתוח על ידי הגבלת המינון המרבי". מגלה הקבוצה כולה, עשורים אחר כך, עדיין אינו בטוח מה הרג את התרופה שלו. חברת מרק, שמצאה באותן שנים מולקולה כמעט זהה שנבדלת בקבוצה כימית אחת, עצרה גם היא. את העסק החזירו לפעולה שלושה דברים נפרדים: תוצאות מוצלחות שפורסמו ביפן ב־1981, החלטה מסחרית של מרק ב־1984, ופרס נובל של 1985 שהפך את המנגנון למכובד. האישור הראשון ניתן ב־1987. ולעניין הקרדיט: אנדו כן רשום כממציא הראשון בפטנט האמריקאי שהוגש ב־1974 ואושר ב־1976 — הפטנט היה בבעלות החברה, ולפי כל המקורות המשניים הוא לא נהנה מן התגלית כלכלית מעולם.

וכאן היחידה עוברת מהיסטוריה לזיכרון, והיא לא תכריע בו. מצד אחד עומדת קבוצת מטא־אנליזה בריטית שפרסמה ב־2016 חשבון סיכונים תועלת מפורט, וב־2026 סקירה של עשרים ושלושה ניסויים — מאה עשרים ושלושה אלף תשע מאות וארבעים משתתפים בתשעה עשר ניסויים מול פלצבו — שמסקנתה היא שרוב תופעות הלוואי המופיעות בעלון לצרכן לא אוששו, שתסמיני שריר עולים בשנה הראשונה בלבד ובשיעור של כאחוז, ושיש עלייה קטנה בתפקודי כבד ובסוכר. מן הצד השני אין מי שטוען שהנתונים מזויפים, אלא טענה אחרת לגמרי: שאי אפשר לבדוק אותם. קרדיולוגית אמריקאית ביקשה לפני כחמש עשרה שנים את נתוני המשתתפים הפרטניים ונענתה בשלילה, בנימוק שהקבוצה מחזיקה אותם עבור התעשייה והתעשייה אינה מתירה שיתוף; חוקרת אתיקה אוסטרלית מנסחת את המבנה בפשטות — הנתונים הם משאב של חברות התרופות, הן שילמו עליו, והן שומרות עליו. תשובת הקבוצה אינה הכחשה אלא אמירה על בעלות: הנתונים הועברו אליה לצורך המטא־אנליזה ולא לשחרור רחב, ומי שרוצה אותם שיפנה לכל ניסוי בנפרד. שתי הטענות אינן על אותו דבר — האחת על מה שהניסויים מראים, השנייה על מי רשאי לבדוק — ואפשר להחזיק את שתיהן ביד.

שני דברים נוספים ראוי לדעת לפני שמצטרפים לצד כלשהו. ב־2013 פורסמו בכתב עת בריטי שני מאמרים שקבעו ששיעור תופעות הלוואי הוא שמונה עשרה עד עשרים אחוזים; המספר היה קריאה שגויה של מחקר תצפיתי יחיד, המחברים פרסמו תיקונים שמשכו אותו במאי 2014, ועדה בלתי תלויה דחתה באוגוסט אותה שנה דרישה למשוך את המאמרים כולם — וגם מתחה ביקורת על מי שדרש זאת. המספר עצמו עדיין מצוטט. ולצד זה יש ראייה מסוג אחר: בניסוי שפורסם ב־2017 לא נמצא בשלב הכפול־סימיות עודף מובהק של תסמיני שריר לעומת פלצבו, ואילו בהמשך הפתוח של אותו מחקר, שבו כולם ידעו מי נוטל מה, נמצאו תסמיני שריר גבוהים בארבעים ואחד אחוזים. והניסוי המדויק ביותר בשאלה הזאת הוא זה שהוצג כבר ביחידה על הפלצבו — שנים עשר בקבוקים לכל משתתף, ארבעה מהם ריקים לגמרי.

למה זה ברשימה

כי זו הפעם היחידה בפקולטה הזאת שבה אפשר לראות את כל השרשרת — מולקולה, מנגנון, לולאת משוב, החלטה עסקית שקברה אותה, וזיכרון ציבורי שנמשך עד היום.

שנה	1973
חלק	מאיפה תרופות מגיעות
שער	לב וכלי דם
נושא	עיכוב מסלול ייצור

להעמיק

מסמך מתוך הוויכוח

לקריאה

טקסט עברי שכתוב מעמדה מסוימת בתוך המחלוקת — לקריאה ככזה, לא כפסק דין עליה.

<https://davidson.org.il/read-experience/reasonabledoubt/> /סטטינים-האם-יש-ממה-לפחד

הסקירה מ־2026 בעברית

לקריאה

דיווח עברי על המטא-אנליזה הגדולה ועל טענת הנוצבו, כולל המספרים העיקריים.

<https://healthy.walla.co.il/item/3815597>

הוויכוח על הגישה לנתונים

לקריאה

שני הצדדים בשאלה מי רשאי לבדוק את הנתונים הגולמיים, עם שמות וציטוטים. באנגלית.

<https://medshadow.org/conditions-treatments/cardiovascular-disease/2026-lancet-statin-meta-analysis-side-effects-data-access/>

טענת הביקורת בכתב עת שפוט

לקריאה

הניסוח המסודר של הטענה שהנתונים הגולמיים אינם נתונים לבדיקה חיצונית. באנגלית.

<https://bjsm.bmj.com/content/52/14/905>

אנדו מספר בעצמו

מקורות וארכיון

תיאור אישי של הסריקה, הכישלון בחולדות, התרנגולות המטילות והמטופלת הראשונה. באנגלית.

https://laskerfoundation.org/wp-content/uploads/2021/01/2008_c_endo.pdf

הפטנט המקורי

מקורות וארכיון

המסמך שבו אנדו רשום כממציא הראשון, בבעלות החברה שהעסיקה אותו. באנגלית.

<https://patents.google.com/patent/US3983140A/en>

לולאת המשוב שמסבירה הכול

מקורות וארכיון

הודעת פרס נובל לשנת 1985 על הקולטן ועל הוויסות שבזכותו החסימה משפיעה על הדם. באנגלית.

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1985/press-release/>

ההכרזה של הצד השני

מקורות וארכיון

הודעת האוניברסיטה שפרסמה את המטא-אנליזה, במילים שלה. באנגלית.

<https://www.ox.ac.uk/news/2026-02-06-statins-do-not-cause-majority-side-effects-listed-package-leaflets>

ספרים

Triumph of the Heart: The Story of Statins

2009 · Jie Jack Li

ההיסטוריה המלאה מנקודת מבטו של כימאי רפואי, כולל שנות הדחייה. לא אומת תרגום עברי.

The Cholesterol Wars

2007 · Daniel Steinberg

כתוב מתוך מחנה אחד ומצהיר על כך — ולכן שימושי במיוחד כדי לראות איך נראה טיעון מבפנים. לא אומת תרגום עברי.

מדע רע

בן גולדייקר · 2016

תרגום עברי של עדי מרקוזה-הס. על נתוני ניסויים, תעשייה, ומה פירוש "הראיות מראות".

כלורפרומזין, או התרופה שיצרה את הקטגוריה שלה

1952 · איש לא חיפש תרופה לנפש, והמנגנון התברר עשרים וארבע שנים אחר כך

המולקולה נולדה בתוכנית מחקר על נוגדי היסטמין. בדצמבר 1950 סינתז הכימאי פול שרפנטייה, במעבדת חברת תרופות צרפתית, תרכובת שמספרה הפנימי היה ארבעת אלפים חמש מאות ושישים; מקור אחד נוקב בתאריך מדויק, האחד עשר בדצמבר. הוא העביר את הדגימה לסימון קורבואזיה, ראשת המחלקה הפרמקולוגית, וזו הריצה את מערך הבדיקות הרגיל. החולדות שלה אומנו לטפס על חבל כששומעות פעמון. אחרי החומר החדש הן פשוט הפסיקו לטרוח. הן לא ישנו ולא שותקו; הן לא התעניינו. זה הסימן הראשון שנרשם, והוא נרשם בכרסם.

מי שלקח אותו הלאה לא חיפש תרופה לנפש גם הוא. אנרי לבוריט היה מנתח בצי הצרפתי שעסק בהלם ניתוחי, ושילב את החומר בתערובת שנועדה להוריד את התגובה של הגוף לניתוח. ואז, ב־1952, כתב במאמר משפט שהוא הציר של כל היחידה: החומר "אינו גורם לשום אובדן הכרה, לשום שינוי במנטליות של החולה, אלא לנטייה קלה לישון, ומעל הכול חוסר עניין בכל הנעשה סביבו... עובדות אלה מאפשרות לנו לחזות התוויות מסוימות לתרופה זו בפסיכיאטריה". הוא לא הסתפק בכתיבה: הוא שכנע אישית את הרופאים במחלקה הניוירופסיכיאטרית של בית החולים הצבאי ואל־דה־גראס לנסות.

הניסיון הראשון היה ב־19 בינואר 1952, בעשר בבוקר, בגבר בן עשרים וארבע במצב מאני. הוא השתפר ושוחרר אחרי שלושה שבועות — אלא שקיבל באותו זמן גם חומרים אחרים וגם טיפול בנזעי חשמל, ולכן אינו מקרה נקי. המקרה הנקי התחיל ב־24 במרץ 1952 בבית החולים סנט־אן בפריז, כשפייר דניקר, במחלקתו של ז'אן דלה, נתן את החומר לבדו. הם הציגו את הממצאים ב־25 במאי ופרסמו שישה מאמרים בשישה חודשים, אחד מהם על שלושים ושמונה מקרים. המקרה המתועד הראשון שלהם היה אדם שאושפז אחרי שנשא נאומים פוליטיים בבתי קפה, הסתובב ברחוב עם עציץ פרחים על ראשו, הכריז על אהבתו לחירות ותקף עוברי אורח. הוא שוחרר אחרי שלושה שבועות. המילה שדניקר בחר לתאר את ההשפעה הייתה "ניתוק רגשי לכאורה" — תיאור של שינוי ביחס, לא של נגע.

התרופה שווקה בצרפת בסוף 1952, הגיעה לארצות הברית ב־1954, ועד אמצע שנות השישים נטלו אותה כחמישים מיליון בני אדם בעולם. ומכאן מתחיל הסיפור שכולם מספרים: שהתרופה רוקנה את בתי המשוגעים. נוסח הפרס שהוענק למגליה ב־1957 מכיל מספר בן הזמן — מפקד בתי החולים הפסיכיאטריים בארצות הברית ירד בשנת 1955 בשבעת אלפים איש במקום לעלות בעשרת אלפים, כפי שהיה צפוי. ראוי לדעת שזהו מסמך של ועדת פרס, לא סדרה סטטיסטית עצמאית. ואכן מספר המאושפזים הגיע לשיאו ב־1955, חמש מאות חמישים

ושמונה אלף תשע מאות עשרים ושניים איש, ומשם ירד ברציפות: משלוש מאות וארבעים מיטות לכל מאה אלף תושבים ב־1955 לשבע עשרה ב־2005.

אלא שכשבדקו את זה כמו שצריך, התמונה התהפכה. מחקר שפורסם ב־1985 בכתב עת לסוציולוגיה קבע במפורש ש"התרופות לא השפיעו באופן מובהק על היציאה מבית החולים", ושמה שהן עשו היה לעודד שינויי מדיניות שהאיצו את התהליך בשנות השישים. מי שעשו את העבודה בפועל היו חוק בריאות הנפש הקהילתי של 1963, תוכניות ביטוח הבריאות הפדרליות מ־1965, קצבאות נכות, ותביעות משפטיות בשם זכויות מאושפזים. התרופה שינתה את מה שמנהלים ומחוקקים האמינו שאפשרי; הכסף והחוק הוציאו אנשים מן המוסדות. זו הבחנה משעממת יותר מן הסיפור הרגיל והיא גם הנכונה.

ומה עם המנגנון? הוא הגיע אחר כך, בסדר הפוך לגמרי מן האינטואיציה. ב־1957 הראה ארביד קרלסון שהדופמין הוא מוליך עצבי בפני עצמו — עבודה שעליה קיבל פרס נובל ב־2000. הקשר בין התרופות האלה לקולטני הדופמין נעשה רק ב־1976, כששתי קבוצות הראו בנפרד שעוצמת הקשירה של תרופה לקולטן מנבאת את הכמות שנדרשת ממנה בפועל. עשרים וארבע שנים אחרי אותו בוקר בוואל־דה־גראס. וגם היום ההסבר אינו סגור: סקירה משפיעה מ־2009 פתחה בכך שהגרסאות הקודמות של ההשערה "התמקדו בצורה צרה מדי בדופמין עצמו, ערבבו בין פסיכוזה לסכיזופרניה, וקדמו להתקדמות בגנטיקה, בביולוגיה מולקולרית ובדימות", והציעה במקום זאת לראות בדופמין "מסלול משותף סופי" שממוקם בצד המשחרר ולא בצד הקולט. על צפיפות הקולטנים היא כותבת שההבדל בין חולים לבריאים קטן וחופף כל כך שקרוב לוודאי שאין לו משמעות קלינית. יש פער שאיש אינו מסביר: תפיסת הקולטנים קורית תוך דקות, והשינוי בתסמינים אורך ימים עד שבועות.

ודבר אחרון על קצב הלמידה. תופעת לוואי תנועתית מאוחרת, שהיא אחת המוכרות בתחום, תוארה לראשונה במאמר בודד ב־1957 — חמש שנים אחרי השימוש הקליני הראשון. השם שלה נטבע ב־1964, שתיים עשרה שנים אחרי. והסקירה הראשונה שנתנה לה תשומת לב רחבה פורסמה ב־1968, שש עשרה שנים אחרי. זה קצב הלמידה האמיתי של הרפואה על תרופה חדשה, ולא משהו שהתגלה ביום שבו התרופה יצאה לשוק.

למה זה ברשימה

כי זו הדוגמה הנקייה ביותר לכך שתרופה יכולה לשנות מקצוע שלם לפני שמישהו יודע מה היא עושה — ולכך שאת התוצאות החברתיות עשו בסוף הכסף והחוק.

שנה	1952
חלק	מאיפה תרופות מגיעות
שער	מוח ונפש
נושא	תרופות פסיכיאטריות

חמישים שנה, בסקירה היסטורית

לקריאה

הסקירה המפורטת ביותר על התאריכים, על לבוריט ועל המעבר מן הניתוח אל הפסיכיאטריה. באנגלית.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2655089>

הדרכים לריפוי מחלות נפש

לקריאה

סקירה עברית שמציבה את 1952 כנקודת המפנה, ומראה מה היה לפנייה.

<https://davidson.org.il/read-experience/firefly/> הדרכים לריפוי-מחלות-נפש

מחלת הפסיכיאטריה

לקריאה

מסה עברית על החיפוש הממושך והכושל אחר הביולוגיה של מחלות הנפש — התיקון שהיחידה הזאת זקוקה לו.

<https://alaxon.co.il/article/מחלת-הפסיכיאטריה/>

השערת הדופמין, גרסה שלישית

לקריאה

המאמר מ־2009 שאומר במילותיו שלו במה הגרסאות הקודמות טעו ומה הוא מציע במקומן. באנגלית.

<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/35/3/549/1875440>

האם התרופות רוקנו את המוסדות

לקריאה

המחקר הסוציולוגי מ־1985 שבדק את הטענה המפורסמת ביותר בתחום והגיע למסקנה שלילית. באנגלית.

<https://academic.oup.com/socpro/article-abstract/32/5/437/1640213>

נוסח הפרס מ־1957

מקורות וארכיון

המסמך שממנו הגיע המספר המצוטט על ירידת מפקד בתי החולים — ושראוי לקרוא כמסמך של ועדת פרס. באנגלית.

<https://laskerfoundation.org/winners/chlorpromazine-for-treating-schizophrenia/>

ביבליוגרפיה משנת 1957

מקורות וארכיון

רשימה ממשלתית של כל מה שפורסם על התרופה בחמש שנותיה הראשונות, שמראה את קצב ההתפשטות בזמן אמת. באנגלית.

<https://collections.nlm.nih.gov/ocr/nlm:nlmuid-0243547-bk>

ספרים

The Creation of Psychopharmacology

2004 · David Healy

ההיסטוריה של התחום כרצף של תאונות מוצלחות, בכתובה של פסיכיאטר והיסטוריון. לא אומת תרגום עברי.

סיפור החיפוש אחר הביולוגיה של מחלות הנפש, כולל מה שלא נמצא. לא אומת תרגום עברי.

ליתיום, היסוד שאיש לא יכול לפטנט

1949 · תיאוריה שגויה, ניסוי מבוקר גרוע, ותצפית אמיתית

הליתיום נכנס לרפואה במאה התשע עשרה מסיבה כימית לגמרי. ב־1859 קשר הרופא הבריטי אלפרד גארוד את חומצת השתן למחלת הצינית, ומכיוון שהמלח שהליתיום יוצר עם חומצת השתן מסיס במים, נראה היה הגיוני להשתמש בו כדי להמיס משקעים. משם התגלגל לשימושים אחרים לחלוטין: ב־1871 המליץ הרופא האמריקאי ויליאם המונד על ליתיום למאניה, וכתב שהוא "מרוצה ממנו יותר מאשר מכל תרופה אחרת" — מסיבה שהייתה שגויה לגמרי, שכן סבר שהחומר מפחית את זרימת הדם למוח. בדנמרק ניסו האחים לנגה כבר באמצע המאה למנוע התקפים חוזרים באמצעותו, שישים שנה לפני שמישהו יטען שזה חידוש. ובאותן שנים פרח בארצות הברית שוק של "מי ליתיה" — מעיינות מינרליים שעשו מן היסוד מותג בריאות.

ואז, בפברואר 1949, קרה לו ההפך הגמור. שלושה תחליפי מלח שהכילו ליתיום כלוריד היו בשוק האמריקאי; רופאים בקליבלנד דיווחו על שני מקרי מוות ועל חמישה חולים נוספים. מנהל המזון והתרופות בדק, מצא שהחומר ממית חיות מעבדה במנות גבוהות, הוציא את המוצרים מן המדפים באמצע החודש, וניסח אזהרה בת שש מילים: "הפסיקו לאלתר להשתמש ברעל המסוכן הזה". שבעה חודשים אחר כך, ב־3 בספטמבר 1949, פרסם פסיכיאטר אוסטרלי לא מוכר מאמר שטען שאותו חומר בדיוק הוא טיפול. **שתי הקביעות התפרסמו באותה שנה, ושתייהן היו נכונות.**

ג'ון קיייד עבד במזווה נטוש בבית חולים למחלות נפש ליד מלבורן, ללא מעבדה, ללא צוות וללא מימון; הוא תיאר את עצמו כ"חובב נלהב, מלא סקרנות, עם נחישות סבירה". ההשערה שלו נולדה בשבי היפני בצי'אנגי בין 1942 ל־1945, מתוך התבוננות בחבריו: אולי יש רעלן שמפרש בשתן ומסביר את התנודות במצבם. הוא הזריק שתן של חולים שונים לשרקנים, חשב שמצא באוריאה את החומר האשם, ואז נזקק לצורת מלח מסיסה של חומצת השתן — **וכך נכנס הליתיום למזרק, כיון נגדי שנועד להמיס, לא כתרופה.** התוצאה שלו, במילותיו: תמיסת אוריאה בריכוז מסוים ממיתה חמישה מתוך עשרה שרקנים; כשמוסיפים לה ליתיום קרבונט, "כל עשר החיות שרדו". ואז, ההערה שקבעה את השאר: "אחרי תקופת שהייה של כשעתיים, החיות, אף שהיו בהכרה מלאה... היו רדומות ביותר ולא הגיבו לגירויים במשך שעה או שעתיים". זו לא הייתה ההגנה מן האוריאה. זו הייתה פעולה עצמאית של הליתיום. הוא הבחין בה ורשם אותה.

וכאן ראוי להיות מדויקים. התיאוריה של קיייד הייתה שגויה בכל רכיביה: לא נמצא שום רעלן מאניה, האוריאה הייתה מסלול עיוור, הליתיום היה ממס, ומסקנתו שמאניה נובעת אולי מחוסר בליתיום בגוף אינה נכונה. הניסוי היה מבוקר גרוע. **והתצפית הייתה אמיתית.** את החולה הראשון הוא מתאר בשמו המקוצר: גבר בן חמישים ואחת, במצב מאני כרוני מזה חמש שנים. הטיפול התחיל ב־29 במרץ 1948; כעבור שלושה שבועות, כותב קיייד, הוא "נהנה מן הסביבה הבלתי מוכרת של מחלקת ההחלמה", ובתשעה ביולי הוא יצא מבית

החולים. ואחר כך אחד ממטופליו הראשונים מת מהרעלת ליתיום, וקייד הפסיק להשתמש בו והפסיק לחקור אותו.

מי שהמשיך היה הדני מוגנס שו, שהריץ ב־1954 ניסוי מבוקר — אחד המוקדמים בפסיכיאטריה — ושהיה לו גם עניין אישי: לאחיו הצעיר היו התקפי דיכאון חוזרים שהשתפרו בליתיום. הוא נתקל בהתנגדות עזה ומנומקת; שני חוקרים בריטים כינו את הרעיון "מיתוס טיפולי" והשתמשו במילים "לא אתי" ו"לא מדעי". מה שהכריע לא היה טיעון אלא מכשיר: ב־1958 הפך מד להבה מסחרי את מדידת הליתיום בדם לפעולה שגרתית. **היסוד נעשה שמיש ברגע שנעשה מדיד**. ולמה בכלל נדרשה מדידה כזאת? כי היחס בין הכמות שמשפיעה לכמות שמזיקה הוא כשלוש — מרווח צר עד קיצוניות. וכאן נמצאת הנקודה המכנית של היחידה כולה: **מולקולה מתוכננת אפשר לשנות, לשפר, להרחיב לה את המרווח. יסוד כימי אי אפשר**. אין גרסה שנייה של ליתיום.

ומאותה סיבה בדיוק אי אפשר גם לפטנט אותו. סקירה מ־2019 מנסחת זאת ישירות: הליתיום, "בהיותו מוצר טבעי בלתי בר־פטנט עם עניין מסחרי מוגבל, התקשה למשוך תמיכה נרחבת במחקר או קידום קליני מצד תאגידי התרופות". ביקורת ספר מנסחת את אותו דבר בחדות: "יתומה בלתי פטנטבילית ובלתי רווחית". התוצאה מדידה — האישור הרגולטורי בארצות הברית ניתן רק ב־1970, עשרים ואחת שנים אחרי המאמר של קייד, ולפי מקור אחד ארצות הברית הייתה המדינה החמישים שאישרה אותו. וגם המנגנון עדיין פתוח: סקירה מ־2025 פותחת בכך שאחרי שבעים וחמש שנות שימוש "המנגנונים המדויקים של פעולתו הטיפולית עדיין לא הובהרו במלואם". שתי ההשערות המובילות הן דלדול של מולקולת איתות תוך־תאית ועיכוב של אנזים מסוים, ולשנייה מוסיפה אותה סקירה הסתייגות כנה: לאנזים הזה מצעים רבים כל כך שקשה לומר מי מהם חשוב לפעולה. חלק ניכר מן הבדיקה הניסויית של ההשערה הראשונה נעשה בישראל, בקבוצתו של רוברט בלמייקר באוניברסיטת בן־גוריון.

ולסיום, תרגיל בקריאת מחקרים שכדאי להכיר. ריכוז הליתיום במי השתייה משתנה באופן טבעי בין אזורים בסדרי גודל — במדידות שפורסמו נעו הערכים באזורים שונים בין אפס לכמה מאות מיקרוגרם לליטר. משנות השבעים ואילך פורסמו מחקרים שהשוו בין אזורים כאלה לבין שיעוריה של תופעה מסוימת באוכלוסייה, והם מצוטטים הרבה. והם מדגימה כמעט מושלמת של **הכשל האקולוגי**: הם משווים מקומות, לא אנשים. החוקרים עצמם כותבים זאת — "ערכנו את החישובים שלנו בנתונים מצרפיים, כלומר לא פרטניים... התוצאות אינן בהכרח ניתנות להכללה ליחידים". ומעבר לכך: אוכלוסיות באזורים שונים נבדלות גם במאפיינים אחרים לגמרי; אין נתונים על היכן אדם גר קודם לכן; מים מבקבוק ומזון אינם נמדדים כלל, ודווקא דגנים וירקות הם המקור העיקרי לצריכת ליתיום ולא הברז; ולעיתים נדגמו המים בשנים אחרות מאלה שמהן נלקחו הנתונים המשווים. מחקר אנגלי אחד לא מצא שום מתאם. **מתאם בין מקומות אינו ראיה על בני אדם**, וזה נכון בדיוק באותה מידה כשהמתאם מתאים למה שרצינו למצוא.

למה זה ברשימה

כי אי אפשר לשנות יסוד כימי, אי אפשר לפטנט אותו, ואי אפשר לשווק אותו — וכל שאר הסיפור נגזר משלוש העובדות האלה.

שנה	1949
חלק	מאיפה תרופות מגיעות
שער	מוח ונפש
נושא	יסוד במקום מולקולה

להעמיק

מה בדיוק לא ידוע

לקריאה

סקירה עברית שפותחת דווקא בכך שהמנגנון אינו ידוע גם אחרי עשרות שנות שימוש.

<https://davidson.org.il/read-experience/sciencenews/קוטביט-דו-קוטביט-בהפרעה-מטפלת-ליתיום-מטפלת-בהפרעה-דו-קוטביט>

הציר ההיסטורי המלא

לקריאה

מ־1859 ועד האישור האמריקאי ב־1970, כולל שנות ההתנגדות ושמות המתנגדים. באנגלית.

<https://www.psychiatrist.com/pcc/history-of-lithium-treatment-in-psychiatry/>

היתומה הבלתי רווחית

לקריאה

ביקורת ספר שמנסחת את הבעיה הכלכלית של יסוד כימי, וגם את הסיפור השנוי במחלוקת על משקה הלימון. באנגלית.

<https://literaryreview.co.uk/whats-in-the-7-up>

מנגנוני פעולה, ישן וחדש

לקריאה

סקירה מ־2025 שמודה במפורש שהמנגנון לא הובהר, ומציגה את שתי ההשערות המתחרות. באנגלית.

<https://www.mdpi.com/1424-8247/18/4/467>

המאמר של קייד, 1949

מקורות וארכיון

תעתיק מלא של המאמר המקורי, ובו הניסוח שלו על השרקנים ועל המטופל הראשון. באנגלית.

<https://lithium.janek.ooo/>

פרשת תחליף המלח

מקורות וארכיון

הכתבה מפברואר 1949, שבעה חודשים לפני קייד: שלושה מותגים, שני מקרי מוות, ואזהרה חד־משמעית. באנגלית.

<https://time.com/archive/6602227/medicine-case-of-trie-substitute-salt/>

Lithium: A Doctor, a Drug, and a Breakthrough

2019 · Walter A. Brown

הסיפור השלם של קיייד ושל שו, כולל שנות הדחייה והסיבה הכלכלית להן. לא אומת תרגום עברי.

The Creation of Psychopharmacology

2004 · David Healy

ההיגיון המסחרי של תעשיית התרופות, ולמה הוא הותיר דווקא את היסוד הזה בלי אב. לא אומת תרגום עברי.

אינסולין, מן החיה אל המולקולה

1922 · שנים עשר ימים בין כישלון להצלחה, ומאה שנה של ויכוח על המחיר

בשנת 1889, בשטרסבורג, הסירו אוסקר מינקובסקי ויוזף פון מרינג את הבלב מכלבים כדי לבדוק את תפקידו בעיכול. הכלבים פיתחו סוכרת. לסיפור נלווית מסורת שלפיה עוזר מעבדה הבחין בזבובים שנקהלו סביב שתן הכלב; המקורות שמזכירים אותה מסייגים אותה כ"לפי גרסה אחת", ולכן כדאי להחזיק אותה כאנקדוטה. מה שחשוב הוא המסקנה: הבלב מפריש משהו לדם, ובלעדיו הסוכר בדם מטפס. משם ועד לבידוד אותו משהו עברו שלושים ושלוש שנים.

ומה שהיה בינתיים היה נורא יותר ממה שהגרסה המקוצרת מספרת. ב־26 באפריל 1921 פתח הרופא האמריקאי פרדריק אלן מוסד ייעודי לחולי סוכרת בניו ג'רזי, ובו יושמה השיטה היחידה שהייתה: הרעבה. תפריטים ירדו עד ארבע מאות קלוריות ליום כמעט ללא פחמימות. האריתמטיקה שלה מתועדת בפשטות אכזרית — מי שנטש את הדיאטה מת זמן קצר אחר כך, ומי שדבק בה נעשה תת־מזין ומת מרעב, אבל חי זמן רב יותר. אליזבת יוז, בתו של מזכיר המדינה האמריקאי, חלתה ב־1918 בגיל אחת עשרה; באוגוסט 1922, אחרי שנים אצל אלן על כשמונה מאות קלוריות ליום, היא שקלה עשרים קילוגרמים. זה מה ש"הטיפול היחיד הקיים" היה בפועל.

ב־31 באוקטובר 1920 רשם מנתח קנדי בשם פרדריק באנטינג רעיון במחברת, אחרי שקרא מאמר על מה שקורה לתאי הבלב כשצינור ההפרשה שלו נחסם. ב־17 במאי 1921 התחיל לעבוד עם הסטודנט צ'רלס בסט במעבדה שהעמיד לרשותם ג'ון מקלאוד, שסיפק גם את הפיקוח, את השיטה ואת החיות. בנובמבר התברר שלבלב של עגלי עובר משחיתות תעשייתיות פעיל כמו לבלב של כלב — כלומר קנה מידה תעשייתי נכנס לסיפור עוד לפני שהייתה תרופה. ובדצמבר 1921 הצטרף אליהם הביוכימאי ג'יימס קוליפ, שמקלאוד הפנה למשימה אחת: לטהר את התמצית עד שתהיה ראויה להזרקה לאדם. זהו בדיוק השלב שנשמט מכל גרסה מקוצרת.

ב־11 בינואר 1922 קיבל נער בשם לנרד תומפסון את ההזרקה הראשונה בבית החולים הכללי של טורונטו. זה נכשל. הוא פיתח תגובה לתמצית הלא מטהרת, והמידות לא הראו דבר. שנים עשר ימים אחר כך, ב־23 בינואר, ניתנה לו התמצית שקוליפ טיהר, והתוצאה תוארה כהצלחה מרהיבה: הסוכר בדם ובשתן חזר לנורמה. לא רעיון חדש הפריד בין שני התאריכים אלא כימיה. ובין שני התאריכים האלה, באותו שבוע ממש, הגיעו באנטינג וקוליפ לידיים במעבדה, ככל הנראה על רקע סירובו של קוליפ לחשוף את שיטת הטיהור.

אליזבת יוז הגיעה לטורונטו ב־15 באוגוסט 1922, ובתוך שבועיים עברה לתפריט של יותר מאלפיים קלוריות ליום לשם העלאה במשקל. היא חיה עד 1981 וקיבלה בחייה כארבעים ושניים אלף זריקות. פרס נובל לשנת 1923 חולק בין באנטינג ומקלאוד; באנטינג חילק מיד את חלקו עם בסט, ומקלאוד את חלקו עם קוליפ — וההשמטה המקורית הרגיזה את בסט עד סוף ימיו. ואשר לפטנט, שעליו מסופרות הרבה אגדות: הוא קיים,

מספרו אמריקאי, הוגש ב־12 בינואר 1923, ונושא שלושה שמות — באנטינג, בסט וקוליפ — ובגוף המסמך כתוב במפורש שהם מעבירים אותו לנאמני אוניברסיטת טורונטו. **הפטנט לא היה ויתור אלא כלי שליטה:** האוניברסיטה פיקחה בעזרתו על הייצור, ואת ההכנסות הפנתה למחקר. המשפט המצוטט לרוב, שלפיו האינסולין אינו שייך למגליו אלא לעולם, אינו מאומת בשום מקור ראשוני, ולכן אינו מופיע כאן במירכאות.

איך זה עובד התברר גם הוא בשלבים. האינסולין אינו נכנס לתא. הוא נקשר לחלק החיצוני של קולטן שיושב בקרום, ובכך מדליק פעילות אנזימטית בחלקו הפנימי; בסופה של שרשרת האותות מועברות **תעלות סוכר מתוך מחסן פנימי אל פני התא**. ולכן הדימוי המקובל של מפתח שפותח דלת מטעה במעט: הדלת אינה נפתחת, היא מובאת למקומה. בלי האות, התעלות נשארות חונות בפנים, הסוכר נמצא בדם בשפע ואינו זמין לרקמה. את מבנה החלבון עצמו פענח פרדריק סנגר עד 1955, וקיבל על כך פרס נובל ב־1958 — האינסולין היה החלבון הראשון שקראו את רצף אבני הבניין שלו. וב־1978 הצליחו חוקרים בחברת ביוטכנולוגיה צעירה לגרום לחיידקים מהונדסים לייצר אינסולין אנושי; התכשיר אושר באוקטובר 1982 והיה למוצר הרפואי המהונדס גנטית הראשון שאושר לשימוש בבני אדם.

ומאה שנה אחרי טורונטו, זה הפך לסיפור כלכלי. דוח חקירה של ועדת הכספים של הסנאט האמריקאי מ־2021 מתעד את המנגנון: מחירי מחירון של תכשירים מובילים שכמעט הוכפלו בתוך חמש שנים; מדיקר שהוציא על אינסולין שבעים ושמונה מיליארד דולר בין 2010 ל־2018, עלייה של ארבע מאות שבעים אחוזים בהוצאה מול עלייה של חמישים ואחד אחוזים במספר המשתמשים; הנחות סמויות לגורמי ביניים שעלו משניים־ארבעה אחוזים ב־2013 עד חמישים ושישה אחוזים ב־2018; ותופעה שהדוח מכנה "תמחור צל", שבה מתחרה מעלה מחיר בתוך שעות מן ההעלאה של יריבו. השוואה ממשלתית אחרת מצאה שמחיר היצרן הממוצע ליחידה תקנית ב־2018 עמד על תשעים ושמונה דולר ושבעים סנט בארצות הברית לעומת שמונה דולרים ושמונים ואחד סנט בממוצע בשלושים ושתיים מדינות מפותחות אחרות. אותה מולקולה. **הפטנט המקורי הועבר לאוניברסיטה ב־1923 כדי שמישהו יוכל לפקח על המחיר**. מה שקרה מאז הוא נושא היחידה השמונה עשרה כאן.

למה זה ברשימה

כי זו התרופה היחידה כאן שאפשר להצביע על היום שבו היא הפכה מרעיון למשהו שעובד — ועל מה שקרה למחיר שלה מאה שנה אחר כך.

שנה	1922
חלק	מאיפה תרופות מגיעות
שער	הורמונים וחילוף חומרים
נושא	הורמונים

ארבעה אנשים ותגלית אחת

לקריאה

סקירה עברית על באנטינג, בסט, מקלאוד וקוליפ, על לנרד תומפסון ועל הוויכוח סביב הפרס.

<https://davidson.org.il/read-experience/sciencehistory/לסוכרת-תרופה-שמצא-תרופה-לסוכרת>

התרופה המהונדסת הראשונה

לקריאה

סקירה עברית על ייצור אינסולין אנושי בחיידקים ועל האישור מאוקטובר 1982.

[התרופה-המהונדסת-הראשונה](https://davidson.org.il/read-experience/sciencehistory/התרופה-המהונדסת-הראשונה)

ההורמון כשליח

לקריאה

דף לימוד עברי שמציג את המנגנון: אות שמגיע מבחוץ ומשנה מה שקורה בתוך התא.

[האינסולין-כמודל-לתקשורת-בין-תאית](https://davidson.org.il/read-experience/maagarmada/בין-תאית-לתקשורת)

גילוי האינסולין, ערך מסודר

לקריאה

תיעוד של תפקיד כל אחד מארבעת החוקרים ושל שתי ההזרקות בינואר 1922. באנגלית.

<https://www.thecanadianencyclopedia.ca/en/article/the-discovery-of-insulin>

השוואת מחירים בין מדינות

לקריאה

דוח ממשלתי שמעמיד את מחיר היצרן האמריקאי מול הממוצע במדינות מפותחות אחרות. באנגלית.

<https://aspe.hhs.gov/reports/comparing-insulin-prices-us-other-countries>

הפטנט משנת 1923

מקורות וארכיון

המסמך עצמו, ובו שלושת השמות וההעברה לנאמני האוניברסיטה — ומה שאין בו. באנגלית.

<https://patents.google.com/patent/US1469994A/en>

דוח הסנאט על המחירים

מקורות וארכיון

חקירה פרלמנטרית עם מספרי מחירון, הנחות סמויות ותיעוד של "תמחור צל". באנגלית.

[https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/Grassley-Wyden Insulin Report \(FINAL 1\).pdf](https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/Grassley-Wyden%20Insulin%20Report%20(FINAL%201).pdf)

ספרים

The Discovery of Insulin

1982 · Michael Bliss

הספר האקדמי הסמכותי על 1921–1923, כולל המריבות ומה שהן מלמדות. לא אומת תרגום עברי.

Breakthrough

2010 · Thea Cooper & Arthur Ainsberg

הסיפור דרך אליזבת יוז, מן הדיאטה של אלן ועד הזריקה בטורונטו. לא אומת תרגום עברי.

הגלולה, ואיפה בדיוק היא נוסתה

1960 · אישה אחת מימנה את כולה, ורופאה אחת הזהירה ונדחתה

הרעיון קדם לכימיה בארבעים שנה. מרגרט סנגר דיברה כבר ב־1912 על "גלולת קסם" למניעת היריון, קלה לנטילה כמו אספירין. בתחילת 1951, בגיל שבעים ושתיים, היא פגשה בארוחת ערב את הביולוג גרגורי פינקוס ולחצה עליו לפתח אותה; באפריל אותה שנה השיגה לו מענק ראשון וקטן. הבעיה הייתה שאף גוף ממוסד לא היה מוכן לממן את זה. מי שכן הייתה קתרין דקסטר מק־קורמיק, ביולוגית בהכשרתה — היא סיימה תואר במכון הטכנולוגי של מסצ'וסטס ב־1904 — שירשה ב־1947 הון של יותר משלושים וחמישה מיליון דולר. באוקטובר 1950 כתבה לסנגר ושאלה איפה צריך כסף. ב־8 ביוני 1953, בגיל שבעים ושבע, היא מסרה לפינקוס ארבעים אלף דולר במו ידיה, ואחר כך המשיכה לממן שנה אחר שנה עד מותה ב־1967, בסך הכול כשני מיליון דולר. לא אוניברסיטה, לא ממשלה, לא חברת תרופות. אישה אחת עם פנקס צ'קים.

הכימיה שאפשרה את כל זה הגיעה ממקום אחר לגמרי, ממקסיקו. הכימאי ראסל מרקר פיתח שיטה לקצץ את שרשרת הצד ממולקולה שמצויה בשורשי בטטת בר מקסיקנית ולהשאיר את השלד הסטרואידי, שממנו אפשר לייצר פרוגסטרון. במרץ 1944 הוא הקים עם שותפים חברה שייצרה את הקילוגרם הראשון שלה, ומכרה אותו בחמישים דולר לגרם. מרקר עזב ב־1945 אחרי סכסוך, ומאחר שהוא בלבד ידע את שיטת הייצור, הייצור נעצר. הבעיה שנותרה הייתה אחרת ומכרעת: **פרוגסטרון טבעי מאבד את השפעתו כשבולעים אותו.** ב־15 באוקטובר 1951 סינתזה קבוצה באותה חברה, בהנהלתו המדעית של קרל ג'רסי, פרוגסטין סינתטי שפעיל גם בבליעה. בלי המולקולה הזאת אין גלולה; יש זריקה.

המנגנון עצמו הוא סיפור של משוב, ממש כמו בפרק על הסטטינים. הורמון הפרוגסטין מדכא את קצב הפעימות שבהן ההיפותלמוס משחרר את האות שלו, וכתוצאה מכך יורדות רמות שני ההורמונים שההיפופיזה מפרישה ומנהלים את המחזור. בלי האחד, הזקיק בשחלה אינו מתפתח; בלי הזינוק של השני באמצע המחזור, אין ביוץ. האסטרוגן שבתכשיר מוסיף דיכוי שני על אותו ציר. **אין כאן חסימה של הביוץ אלא ביטול של האות שמזמין אותו** — הגוף מתנהג כאילו כבר קיבל את ההודעה.

ואז מגיע החלק שאי אפשר לספר בלי לומר את מה שקרה. בקיץ 1955 בחר פינקוס את פוארטו ריקו כאתר הניסוי: טריטוריה אמריקאית צפופה שבה כבר פעלו שישים ושבעה מרכזים לתכנון משפחה, ורשויות משתפות פעולה. הניסויים התחילו באפריל 1956 בשכונת מגורים חדשה מחוץ לסן חואן, בניהולה של הרופאה אדריס רייס־ריי. אחרי שנה היא דיווחה ששבעה עשר אחוזים מן המשתתפות התלוננו על בחילות, סחרחורות, כאבי ראש, כאבי בטן והקאות, וקבעה שהמינון שנבדק מייצר "יותר מדי תגובות לוואי מכדי להיות מקובל באופן כללי". **פינקוס ורוק דחו את דיווחה כפסיכוסומטי.** שלוש נשים מתו במהלך הניסוי ולא נערכה כל בדיקה אם התכשיר קשור למותן. ובאשר להסכמה: הנשים ידעו שהן נוטלות אמצעי למניעת היריון, והן באו מרצונן כדי לקבל אותו — אבל לא נאמר להן שמדובר בניסוי בתכשיר לא מאושר ושיש בו סיכון לא ידוע. הקוד הבינלאומי

שהיה מחייב זאת במפורש נכתב רק ב־1964. וזה בדיוק המקום שבו הטיעון "אלה היו נורמות התקופה" נשבר, כי ההתנגדות הייתה בת הזמן ובאה מבפנים: הרופאה שניהלה את הניסוי כתבה את ההסתייגות בשמה, והיא נדחתה.

התכשיר אושר בארצות הברית ב־1957 להתוויה של הפרעות מחזור, וב־1960 למניעת היריון; התאריכים המדויקים בתוך אותן שנים אינם עקביים בין המקורות. מה שראוי לראות הוא דווקא המינון. הטבלה הראשונה הכילה עשרה מיליגרם פרוגסטין; הגרסאות שבאו אחריה ירדו שוב ושוב, וכיום מכילים התכשירים המקובלים כשליש פחות אסטרוגן מן הראשון ופרוגסטינים אחרים וחזקים יותר. התכשירים מן הדור הראשון הוצאו מן השוק האמריקאי ב־1988. זהו ויכוח בן שלושים שנה עם מספר אחד, שהוכרע לא בטיעון אלא בהצטברות מדידות — הדגמה חיה של מה שהפרק השלישי כאן קרא לו עקומת מינון־תגובה.

ולבסוף, השאלה שכולם שואלים: כמה מן השינוי החברתי אפשר לתלות בגלולה? יש על כך עבודה כלכלית מסודרת משנת 2000, של קלאודיה גולדין ולורנס כץ, והיא מעניינת דווקא משום שהיא זהירה. המספרים הגדולים שבה מרשימים: נשים היו עשרה אחוזים מן הסטודנטים בשנה הראשונה למשפטים בארצות הברית ב־1970 ושלושים ושישה אחוזים ב־1980; היחס בין נשים לגברים בלימודי רפואה עלה מכעשירית בשנות השישים לארבעים ושניים אחוזים ב־1980, וזה נבע מריבוי פניות של נשים ולא משינוי בתנאי הקבלה. וכן: מבין בוגרות המכללות שנולדו בשנות הארבעים, כמחצית נישאו לפני גיל עשרים ושלוש; בקרב ילידות 1957 זה ירד לשלושים אחוזים. אלא שכדי לבודד את השפעת הגלולה עצמה, המחברים ניצלו שינויי חקיקה מדינתיים בגיל הבגרות בשנים 1969 עד 1971. והאפקט שהם מצליחים לתלות בשינויי החוק הוא כשתי נקודות אחוז בלבד. הפער בין עשרים נקודות בתמונה הכללית לשתי נקודות בזיהוי המדויק הוא כל הסיפור המתודולוגי, והם עצמם כותבים במפורש ששום תנועה חברתית גדולה אינה נגרמת מגורם יחיד, ומונים לצידה את החקיקה נגד אפליה ואת הגל הפמיניסטי. מי שמצטט את המספר הגדול בלי המספר הקטן מצטט חצי עבודה.

למה זה ברשימה

כי כל שלב בסיפור הזה — המימון, הכימיה, מקום הניסוי והמדידה של ההשפעה החברתית — נעשה מחוץ לכללים שנראים לנו היום מובנים מאליהם.

שנה	1960
חלק	מאיפה תרופות מגיעות
שער	הורמונים וחילוף חומרים
נושא	הורמונים

המנגנון בעברית

לקריאה

הסבר עברי על ציר ההורמונים ועל האופן שבו דיכוי שני אותות מונע את התפתחות הזקיק.

[https://davidson.org.il/read-experience/askexpert/של-הגלולה-והקללה-של-הגלולה/](https://davidson.org.il/read-experience/askexpert/של-הגלולה-והקללה-של-הגלולה/askexpert/)

למה בכלל צריך היה סינתזה

לקריאה

ביוגרפיה מדעית שמסבירה מדוע הורמון טבעי מאבד את פעולתו בבליעה ומה נדרש כדי לפתור את זה. באנגלית.

<https://www.sciencehistory.org/education/scientific-biographies/carl-djerassi/>

העבודה הכלכלית עצמה

מקורות וארכיון

המאמר המקורי, כולל ההסתייגויות שהמחברים כותבים על עצמם ועל גבולות הזיהוי. באנגלית.

https://www.nber.org/system/files/working_papers/w7527/w7527.pdf

הניסויים בפוארטו ריקו

מקורות וארכיון

דף מתועד עם דיווחה של הרופאה שניהלה את הניסוי, והתגובה שקיבלה. באנגלית.

<https://www.pbs.org/wgbh/americanexperience/features/pill-puerto-rico-pill-trials/>

ציר הזמן המלא

מקורות וארכיון

תאריכים ושמות מ־1912 ועד האישור, כולל שלבי המימון הפרטי. באנגלית.

<https://www.pbs.org/wgbh/americanexperience/features/pill-timeline/>

הדרך הרגולטורית

מקורות וארכיון

מאמר של היסטוריונית הרשות האמריקאית על אישור התכשיר ב־1957 וב־1960. באנגלית.

<https://www.fda.gov/media/110456/download>

ספרים

The Birth of the Pill

2014 · Jonathan Eig

ארבעה אנשים — סנדר, מק־קורמיק, פינקוס ורוק — וסיפור שנבנה כולו מחוץ למוסדות. לא אומת תרגום עברי.

Sexual Chemistry: A History of the Contraceptive Pill

2001 · Lara V. Marks

ההיסטוריה האקדמית, והמקור המקיף ביותר על הוויכוח סביב הניסויים. לא אומת תרגום עברי.

מה באמת יודעים מניסוי קליני

1948 · אותם ממצאים בדיוק, שתי מסקנות הפוכות על המערכת שייצרה אותם

בשנת 1948 פורסם בבריטניה ניסוי שהמציא כלי. הסטרפטומיצין, תרופה חדשה נגד שחפת, היה נדיר ויקר מכדי לתת אותו לכולם, ולכן הוצע לחלק אותו בהגרלה. מאה שבעה חולים בגילים חמישה עשר עד שלושים, חולי שחפת ריאתית דו־צדדית, חולקו לשתי קבוצות: חמישים וחמישה קיבלו את התרופה, חמישים ושניים קיבלו מנוחה במיטה, שהייתה הטיפול המקובל. והמנגנון שנבחר הוא היופי שבעניין: בכל מרכז הוכנה סדרת מעטפות ממוספרות שעל כל אחת מהן רק שם בית החולים; בתוך כל מעטפה כרטיס עם אות אחת. הסדר נקבע לפי טבלת מספרים אקראיים, והרופא שגייס את החולה לא ידע מה יש במעטפה הבאה. אחרי שישה חודשים מתו ארבעה מתוך חמישים וחמישה, לעומת חמישה עשר מתוך חמישים ושניים. אוסטין ברדפורד היל, שעיצב את הניסוי, נימק את ההגרלה בטיעון מוסרי ולא סטטיסטי: **כשבאמת אין יודעים, לא להשוות זה הדבר הלא אתי.** זה לא היה הניסוי המושווה הראשון בהיסטוריה; זה היה הראשון שהקצאה בו הייתה אקראית ומוסותרת.

את שני הצדדים בוויכוח שמאז מפרידה לא עובדה אלא מסקנה. שניהם מקבלים את אותם ממצאים, ולרוב מצטטים את אותם מחקרים בדיוק. השאלה היא אם מה שנמצא מוכיח שהמערכת עובדת או שהיא שבורה.

הצד שרואה מערכת שמתקנת את עצמה מצביע על מקור הממצאים. ב־2008 פורסמה עבודה שהשוותה את מה שהרגולטור האמריקאי ראה לבין מה שהודפס בספרות: מתוך שבעים וארבעה מחקרים רשומים על שתיים עשרה תרופות, שלושים ואחד אחוזים מעולם לא פורסמו. אבל שימו לב מניין הגיעו הנתונים — **מתיקי הרישום של הרגולטור עצמו.** הרגולטור ראה את הכול, שפט שחמישים ואחד אחוזים מן המחקרים חיוביים, ואישר על סמך זה. כך גם עם הסיפורים האחרים: קוקרן קיבלה בסוף את מסמכי הרגולציה המלאים; פרויקט ההשוואה של כתבי העת בדק מאמרים מול רישומים פומביים שקיימים בדיוק כדי שאפשר יהיה לבדוק. אף אחת מן הבעיות האלה לא הייתה נראית לעין בעולם שבו אין רישום מוקדם. ולכך נוסף מבנה משפטי שהולך ומתהדק: חוק אמריקאי מ־2007 שמחייב דיווח תוצאות, שתחולתו המעשית על כל הניסויים החדשים החלה בינואר 2018, ומרשם ציבורי שכל אחד יכול לפתוח.

הצד שרואה בסיס ראייתי מעוות מסתכל על אותם מספרים ורואה בהם את גודל הפער. אותה עבודה מ־2008 מצאה שהספרות המפורסמת יצרה רושם שתשעים וארבעה אחוזים מן הניסויים היו חיוביים, בעוד שבתיקי הרגולטור מדובר בחמישים ואחד אחוזים — והעיוות בגודל האפקט נאמד בשלושים ושניים אחוזים בממוצע. קמפיין שהוקם בינואר 2013 מצטט שכארבעים אחוזים מן הניסויים על טיפולים שבשימוש כיום מעולם לא נרשמו, שרק כחמישית מן הרשומים מדווחים תוצאות בתוך שנה, ושינוי שלילי נוטה להיעלם בסיכוי כפול. פרשת התרופה נגד שפעת היא הדגמה מלאה: הכול התחיל ב־2009 בהערה של רופא ילדים יפני שהצביע על כך שהראיה המרכזית היא ניתוח מאוחד שכתבה היצרנית עצמה, על עשרה ניסויים שמימנה, שמונה מהם לא

פורסמו. קוקרן ביקשה את המסמכים, נדרשה תחילה לחתום על הסכם סודיות וסירבה, ואחרי שש שנים של מאבק ציבורי קיבלה למעלה ממאה ושישים אלף עמודים. ופרויקט שבדק בין אוקטובר 2015 לינואר 2016 את חמשת כתבי העת הרפואיים המובילים מצא חמישים ושמונה ניסויים שדווחו לא כראוי — מדדי תוצאה שהוגדרו מראש ונעלמו, ומדדים חדשים שהופיעו בפרסום. הטיעון החד ביותר של הצד הזה הוא מספר אחד באתר מעקב אוניברסיטאי: חובת דיווח קיימת בחוק מאז 2007, נאכפת מאז 2018, וסך הקנסות שהוטלו הוא אפס.

ומה ששני הצדדים נוטים למתוח יתר על המידה ראוי לציין בנפרד. העבודה מ-2008 כותבת בעצמה שאין ביכולתה לקבוע אם ההטיה נובעת מכך שחוקרים ומממנים לא הגישו לפרסום או מכך שכתבי עת לא קיבלו — כלומר זו אינה קביעה על הונאה. והיא גם אינה קביעה שהתרופות שנבדקו אינן עובדות, אלא שהספרות הגזימה בגודל ההשפעה. באותו אופן, הסקירה על התרופה לשפעת לא "הוכיחה שהיא חסרת ערך": היא מצאה קיצור תסמינים של כחצי יום, וקבעה שאין די ראיות כדי לתמוך באמונה שהיא מפחיתה אשפוזים או דלקת ריאות מאומתת. היעדר ראיה נוסח בזהירות, וזו בדיוק הזהירות שנמחקת בכותרות.

ומה שאפשר לקחת מכאן אינו הכרעה אלא שלוש שאלות. האם המחקר נרשם לפני שהתחיל. האם המדד שמדווח הוא המדד שהוגדר מראש. והאם מה שפורסם הוא כל מה שנעשה. מי שיועד לשאול את שלוש השאלות האלה אינו זקוק לאף אחד מן הצדדים כדי לקרוא כותרת.

למה זה ברשימה

כי כל שאר הוויכוחים בפקולטה הזאת נשענים על המשפט "מחקרים מראים", וזה הפרק ששואל מאיפה בדיוק המשפט הזה מגיע.

שנה	1948
חלק	הוויכוחים
שער	הראיות
נושא	ראיות ופרסום
הצדדים	המערכת מתקנת את עצמה · הבסיס הראייתי מעוות

להעמיק

הניסוי שהמציא את ההגרלה

לקריאה

תיאור מפורט של 1948, כולל שיטת המעטפות הממוספרות ומספרי המתים בכל זרוע. באנגלית.

<https://www.jameslindlibrary.org/articles/the-mrc-randomized-trial-of-streptomycin-and-its-legacy-a-view-from-the-clinical-front-line/>

מה בדיוק מודדים בזרוע הביקורת

לקריאה

מסה בעברית על נסיגה לממוצע, על מטא-אנליזות ועל מה שנספר בטעות כהשפעה.

<https://alaxon.co.il/article/הפלטצבו/>

הקמפיין לרישום כל הניסויים

מקורות וארכיון

ארבע הדרישות והנתונים שהקמפיין מצטט — מסמך של צד אחד, וראוי לקרוא אותו ככזה. באנגלית.

<https://www.alltrials.net/find-out-more/all-trials/>

מאה שישים אלף עמודים

מקורות וארכיון

הודעת ארגון המחקר על מה שהתגלה כשנפתחו סוף סוף מסמכי הרגולציה המלאים. באנגלית.

<https://www.cochrane.org/news/tamiflu-and-relenza-getting-full-evidence-picture>

ארבע שנים של מאבק על נתונים

מקורות וארכיון

ארכיון המערכה של כתב עת רפואי, מהערתו של רופא ילדים ביפן ועד שחרור הדוחות. באנגלית.

<https://www.bmj.com/tamiflu>

החלפת מדדים בזמן אמת

מקורות וארכיון

פרויקט שבדק מדדי תוצאה בחמשת כתבי העת המובילים ושלח מכתבי תיקון למערכות. באנגלית.

<https://compare-trials.org/>

מעקב אחרי חובת הדיווח

מקורות וארכיון

לוח מחוונים שמראה מי מדווח כנדרש בחוק — ומה גובה הקנסות שהוטלו בפועל. באנגלית.

<https://fdaaa.trialstracker.net/>

ספרים

Bad Pharma

2012 · Ben Goldacre

הטיעון המלא של מחנה אחד, מאת מי שייסד גם את הקמפיין לרישום וגם את פרויקט ההשוואה. לא אומת תרגום עברי.

Testing Treatments

2011 · Evans, Thornton, Chalmers & Glasziou

מבוא נגיש ליסודות ההשוואה וההגדרה, מאת אנשי המסורת שבנתה אותם. לא אומת תרגום עברי.

משבר האופיואידים

1995 · שלושה גלים, שתי אשמות, ועדיין שני צדדים

הנתונים שאיש אינו חולק עליהם באים מן הרשות האמריקאית לבקרת מחלות, והם מחולקים לשלושה גלים. הגל הראשון מתחיל ב־1999 ונובע מעלייה במרשמים בשנות התשעים; מקרי המוות שקשורים בו ירדו מאז. הגל השני מתחיל ב־2010 ועיקרו הרואין. הגל השלישי מתחיל ב־2013 ועיקרו אופיואידים סינתטיים המיוצרים באופן בלתי חוקי. סך הכול נרשמו בין 1999 ל־2023 כשמונה מאות ושישה אלף מקרי מוות ממנת יתר של אופיואידים; ב־2023 לבדה קרוב לשמונים אלף, מתוך כמאה וחמישה אלף מקרי מוות ממנת יתר של כל החומרים. שנת 2023 הייתה נמוכה בארבעה אחוזים מקודמתה — **הירידה השנתית הראשונה מאז 2018**.

גם התיעוד של מה שקרה בשוק אינו שנוי במחלוקת, כי הוא יושב בדוח ביקורת ממשלתי. התכשיר אושר ב־1995. בתווית המאושרת נכתב שמאפייני השחרור המבוקר שלו "מאמינים שמפחיתים" את פוטנציאל השימוש לרעה, וכי התמכרות היא "נדירה כאשר אופיואידים נמצאים בשימוש לגיטימי". שימו לב לצורת המשפט: **"מאמינים ש"**, על תווית שאישרה רשות פדרלית. משם התיעוד כמותי. מערך המכירות גדל מכש מאות נציגים ב־1996 לכאלף ושמונים ב־2000. כאלפיים וחמש מאות רופאים היו רשומים כמרצים מטעם החברה בין 1996 לאמצע 2002, ולמעלה מחמשת אלפים רופאים, רוקחים ואחיות השתתפו בארבעים כנסים ארציים. ההוצאה על פרסום בכתבי עת עלתה משבע מאות אלף דולר ב־1996 לכארבעה מיליון ושש מאות אלף ב־2001, ובסך הכול הוציאה החברה על קידום פי שישה עד שנים עשר ממה שהוציאה על תכשיר ההשוואה שלה. המכירות עלו מארבעים וארבעה מיליון ושמונה מאות אלף דולר ב־1996 למיליארד וחמש מאות ארבעים מיליון ב־2002, ומספר המרשמים משלוש מאות שישה עשר אלף לשבעה מיליון ומאתיים שלושים אלף.

הצד שרואה כאן מגפה שיוצרה בידי חברה מצביע על מה שכבר הוכרע. ב־2007 הודתה חברה קשורה באשמה בעבירה פדרלית של סימון מטעה, לאחר שהציגה את המוצר כפחות ממכר ופחות חשוף לשימוש לרעה מתרופות אחרות לכאב — כך לפי פסק דין של בית המשפט העליון בעצמו. ב־21 באוקטובר 2020 הוכרז הסדר כולל בהיקף של למעלה משמונה מיליארד דולר, שבמסגרתו הודתה החברה בקשירת קשר להונות את ארצות הברית ולהפר את חוק המזון והתרופות ובשתי עבירות של קשירת קשר להפרת החוק נגד שוחד; הקנס הפלילי עמד על שלושה מיליארד וחצי, החילוט על שני מיליארד, וההסדר האזרחי על שני מיליארד ושמונה מאות מיליון. בנפרד סוכמו מאתיים עשרים וחמישה מיליון דולר עם חמישה מבני המשפחה הבעלים. וב־27 ביוני 2024 פסק בית המשפט העליון, ברוב של חמישה מול ארבעה, שדיני חדלות הפירעון אינם מתירים לשחרר גורם שאינו החייב עצמו מתביעות בלי הסכמת התובעים. באותו פסק דין מופיע המספר שהצד הזה מצטט יותר מכול: **כאחד עשר מיליארד דולר נמשכו מן החברה אל הבעלים בין 2008 ל־2016, כשבעים וחמישה אחוזים מנכסיה.**

הצד שרואה תיקון שהפך לנזק אינו מגן על החברה כלל, ובדיוק בזה כוחו. ב־24 באפריל 2019 פרסמה אותה רשות אמריקאית הודעה שבה מנתה ארבע דרכים שבהן ההנחיה שלה עצמה מ־2016 יושמה שלא כהלכה: הוחלה על אוכלוסיות שההנחיה הוציאה מכלל תחולתה מלכתחילה, ובהן חולי סרטן בטיפול פעיל ומטופלים אחרי ניתוח; נקראה כתקרה מוחלטת בעוד שהטקסט שלה מציע להימנע מהעלאה או לנמק אותה בקפידה; שימשה להצדקת הפסקה פתאומית שההנחיה אינה תומכת בה; והוחלה גם על טיפול תרופתי בהתמכרות עצמה. שבעה שבועות קודם לכן, ב־6 במרץ 2019, נשלח לאותה רשות מכתב שעליו חתמו שלוש מאות שמונה עשרה רופאים ושלושה ממי שכיהנו כאחראי הלאומי למלחמה בסמים בארצות הברית, והזהיר מפני "מנדטים, תמריצים חזקים ואיומים מרומזים" ומפני מדיניות שהייתה "מזיקה למטופלים". זו אינה עמדה של תעשייה אלא של ממסד רפואי שמבקר את המהלך המתקן. ולטיעון יש גם צלע אפידמיולוגית: הגל השלישי, מ־2013, מונע מחומרים סינתטיים בלתי חוקיים, ומדיניות מרשמים מכוונת אפוא אל גל שכבר חלף ברובו.

ובישראל יש נתון שמסובך מכדי לשרת רק צד אחד. מחקר שפורסם ב־2025 בחן את נתוני קופת חולים המבטחת כמחצית מן האוכלוסייה בין 2010 ל־2020: שמונה מאות שישים ושמונה אלף מטופלים בוגרים מימשו חמישה מיליון ושש מאות אלף מרשמים. והפילוח הוא העיקר. חמישים אחוזים מן המטופלים קיבלו מרשם מרופא אחד בלבד, והם מהווים שלושה אחוזים מכלל הכמות שנרקחה. אחד עשר אחוזים מן המטופלים פנו ליותר מחמישה רופאים שונים, והם מהווים שמונים וחמישה אחוזים מן הכמות. מספר הרופאים שרשמו עליה מתשעת אלפים לכחמישה עשר אלף וחצי; חלקם של הרושמים ליותר מחמישים מטופלים בשנה עלה משבעה לשנים עשר אחוזים, וחלקם בכמות הכוללת מן השליש לארבע חמישיות. המחברים מציינים גם שעד 2020 לא היו בישראל דרישות הכשרה או הסמכה ייחודיות לרישום אופיואידים. מי שקורא את הנתונים האלה לטובת המחנה הראשון רואה ריכוז חריג שמחייב פיקוח; מי שקורא אותם לטובת המחנה השני רואה שמגבלה ארצית גורפת הייתה פוגעת בעיקר במחצית שכמעט אינה נספרת בכמות.

וכמו תמיד, מה שאסור להסיק חשוב לא פחות. אי אפשר לייחס לחברה אחת את כל שמונה מאות ושישה אלף מקרי המוות, כשהחלוקה הרשמית עצמה מייחסת את העשור האחרון לחומרים שאין להם שום קשר למרשם. פסק הדין מ־2024 אינו הרשעה ואינו זיכוי — הוא הכרעה בשאלת סדר דין בדיני חדלות פירעון, שהתקבלה בהרכב שנחצה בצורה יוצאת דופן. ומן הצד השני, הטענה שהתמכרות אצל מטופלי כאב היא "נדירה" אינה קביעה מבוססת אלא עמדה במחלוקת, גם כשהיא נאמרת על ידי רופאים מכובדים. שני המחנות כאן צודקים בעיקר במה שהם מצביעים עליו, וטועים בעיקר במה שהם גוזרים ממנו.

למה זה ברשימה

כי זה המקרה הגדול ביותר שבו החשבון נעשה בבית משפט ובדוחות ממשלתיים, ולמרות זאת עדיין יש שתי קריאות סבירות לאותן עובדות.

שנה	1995
חלק	הוויכוחים
שער	מה השתבש
נושא	שיווק ורגולציה
הצדדים	חברה ייצרה מגפה · התיקון הפך לנזק בפני עצמו

להעמיק

הנתונים הישראליים

לקריאה

ניתוח עשור של מרשמים בישראל, ובו הפילוח החריף בין רוב המטופלים לרוב הכמות. באנגלית.

<https://link.springer.com/article/10.1186/s13584-025-00743-y>

טיעון של צד אחד, בעברית

לקריאה

הטענה שתלות גופנית אינה התמכרות ושהנסיבות מכריעות — עמדה שנויה במחלוקת, מוצגת ככזו.

<https://alaxon.co.il/article/להתמכרות-גורמים-סמים-גורמים-להתמכרות/>

שלושת הגלים

מקורות וארכיון

החלוקה הרשמית לשלוש תקופות ומספרי ההרוגים לאורך העשורים, מן המקור. באנגלית.

<https://www.cdc.gov/overdose-prevention/about/understanding-the-opioid-overdose-epidemic.html>

דוח הביקורת על השיווק

מקורות וארכיון

בדיקה ממשלתית של נוסח התווית המקורית, של מערך המכירות ושל היקף הפרסום בשנים הראשונות. באנגלית.

<https://www.gao.gov/products/gao-04-110>

ההסדר הפלילי מ־2020

מקורות וארכיון

הודעת משרד המשפטים עם פירוט האישומים, הקנסות והסכום שסוכם עם בני המשפחה. באנגלית.

<https://www.justice.gov/opa/pr/justice-department-announces-global-resolution-criminal-and-civil-investigations-opioid>

פסק הדין מ־2024

מקורות וארכיון

ההכרעה עצמה, ובתוכה הנתון על הסכומים שנמשכו מן החברה בין 2008 ל־2016. באנגלית.

https://www.supremecourt.gov/opinions/23pdf/23-124_8nk0.pdf

ההנחיה יושמה שלא כהלכה

מקורות וארכיון

הרשות עצמה מפרטת ארבע דרכים שבהן ההנחיה שלה נקראה כרשימת איסורים. באנגלית.

<https://www.cdc.gov/media/releases/2019/s0424-advises-misapplication-guideline-prescribing-opioids.html>

מכתב שלוש מאות שמונה עשרה הרופאים

מקורות וארכיון

הפנייה מ־2019 שהזהירה מפני מדיניות שנעשתה מזיקה למטופלים, בנוסחה המלא. באנגלית.

<https://healthprofessionalsforpatientsinpain.org/>

ספרים

Empire of Pain

2021 · Patrick Radden Keefe

ההיסטוריה התאגידית והמשפחתית מאחורי התכשיר, מן ההודאה ב־2007 ועד חדלות הפירעון. לא אומת תרגום עברי.

Dopesick

2018 · Beth Macy

התחקיר העיתונאי שקשר בין השיווק לבין מה שקרה בקהילות מסוימות בארצות הברית. לא אומת תרגום עברי.

המרוץ מול העמידות לאנטיביוטיקה

1940 · עמידות תועדה בדפוס לפני שהתרופה הייתה מוצר

מה שאיש אינו חולק עליו הוא הביולוגיה, והיא ישנה בהרבה ממה שנדמה. סקירה מ־2010 מציינת שניתוח השוואתי של משפחת האנזימים שמפרקים פניצילין מצביע על מוצא של יותר משני מיליארד שנה, ושרוב הגיוון בהם אינו אבולוציה עדכנית אלא עתיקה; ושנמצאו שרידי טטרציקלין בעצמות אדם מנוביה הסודנית מן המאות הרביעית והשישית לספירה. והתיעוד הרפואי הראשון מקדים את התרופה עצמה: ב־28 בדצמבר 1940 פרסמו אדוארד אברהם וארנסט צ'יין באוקספורד הודעה בת עמוד אחד בשם "אנזים מחיידקים המסוגל להרוס פניצילין", שנקודת המוצא שלה הייתה תצפיתו של פלמינג עצמו שחיידקים מסוימים מתעלמים מן החומר. זה פורסם לפני שהתרופה הייתה מוצר שאפשר לקנות. שימוש מופרז בורר עמידות; הוא אינו יוצר אותה.

וכאן נגמרת ההסכמה, וראשית המחלוקת היא דווקא על גודל הנזק. עבודה גדולה שפורסמה בינואר 2022, המבוססת על ארבע מאות שבעים ואחד מיליון רשומות מ־204 מדינות, נתנה שני מספרים לשנת 2019: מיליון ומאתיים שבעים אלף מקרי מוות שניתן לייחס לעמידות, וארבעה מיליון תשע מאות וחמישים אלף מקרי מוות שעמידות הייתה מעורבת בהם. אותו מאמר, אותה שנה, אותו צוות — ושני מונחי ספירה שונים לגמרי, שכן המספר הגדול דורש הנחה נגדית שלפיה הזיהום לא היה קטלני אילו החיידק היה רגיש. הרשות האמריקאית מדווחת על למעלה משני מיליון ושמונה מאות אלף זיהומים עמידים בשנה בארצות הברית, ולמעלה משלושים וחמישה אלף מקרי מוות. והמספר המצוטט מכולם — עשרה מיליון מתים בשנה עד 2050 ונזק מצטבר של מאה טריליון דולר — הגיע מסקירה בריטית מ־2016. באותה שנה פרסמו שלושה אפידמיולוגים של מניעת זיהומים ביקורת מתודולוגית: המודל נבנה על ידי שתי חברות ייעוץ, יחסי ההרחבה שבבסיסו נשענו על שני מחקרים קטנים מ־1999 ומ־2002 — שנים עשר מקרי זיהום דם באחד וארבעה בשני — ולגבי 2050 כתבו ש"עד כה אין נתונים אמפיריים התומכים באף אחד מן התרחישים האלה". המשפט שלהם ששווה לזכור: הערכות עולמיות לא אמינות "עלולות לערער, ולא לתמוך, במאבק בעידן שאחרי האנטיביוטיקה".

לפני הוויכוח על הפתרון צריך גם את התמונה החקלאית, ובה שני מודלים מנוגדים. באירופה נקבע בתקנה מ־2003 משפט אחד: אנטיביוטיקה, למעט שתי קבוצות מוגדרות, תשווק ותשמש כתוסף מזון לבעלי חיים רק עד 31 בדצמבר 2005, ומאחד בינואר 2006 תימחק מן המרשם. זו הייתה חקיקה מחייבת, והיא נגעה לשימוש לקידום גדילה בלבד ולא לטיפול וטרינרי. בארצות הברית נבחרה דרך אחרת: מסמכי הנחיה מ־2012 ומדצמבר 2013 ביקשו מן היצרנים לשנות מרצונם את התווית ולהסיר ממנה את הטענה על קידום גדילה, עם תקופת הסתגלות של שלוש שנים; ב־2015 נוספה תקנה שמחייבת מעורבות וטרינרית ברכישה. איסור מצד אחד, בקשה מנומסת מצד שני — וההבדל הזה הוא בעצמו חלק מן הוויכוח.

הצד שאומר שהחסם הוא השימוש מסתמך על מה שהביולוגיה מאפשרת. עמידות היא ברירה, ולכן כל הפחתה בלחץ הברירה קונה זמן, וכל שימוש מיותר מבזבז אותו. המנופים הגדולים אינם במעבדה אלא במדיניות: מה

ניתן בחקלאות, מה נרשם בקהילה, ואיך מפקחים על זה בבתי חולים. ולטענה הזאת יש תקדים מוצלח — אירופה עשתה זאת בחקיקה, בתאריך שקבוע בטקסט, ולא בבקשה. הצד הזה גם מזהיר מהיגיון שלפיו הפתרון הוא תמיד מולקולה חדשה: אם זו התשובה, המרוץ אינסופי מעצם הגדרתו.

הצד שאומר שהחסם הוא השוק מצביע על מקרה מבחן אחד שקשה להתווכח איתו. חברה אמריקאית גייסה במשך חמש עשרה שנה שבע מאות ושבעים מיליון דולר — עשרים ושישה אחוזים מהם מענקים ציבוריים — כדי לפתח אנטיביוטיקה לזיהומים עמידים. התרופה אושרה ביוני 2018 והגיעה למדפים ביולי. סך מכירותיה אחרי האישור היה שמונה מאות אלף דולר. ב־15 באפריל 2019 הגישה החברה בקשה לחדלות פירעון, ונכסיה נמכרו במכירה פומבית בשישה עשר מיליון דולר — פחות ממה שקיבלה ממענק פדרלי אחד. מסקנת הניתוח הפיננסי שפורסם ב־2024 מנוסחת יבש: אנטיביוטיקות חדשות עם התוויה צרה לאוכלוסיות קטנות של חולים קשים אינן ניתנות למסחור בשוק האמריקאי הקיים. ומכאן הצעות החקיקה: הצעה מ־2019 לשלם על תרופות כאלה מחוץ לתעריף האשפוז הרגיל, בתנאי שבית החולים מפעיל תוכנית פיקוח; והצעה מ־2023 לחווי מינוי בהיקף של שבע מאות וחמישים מיליון עד שלושה מיליארד דולר, לחמש עד עשר שנים, שמשלמים ליצרן בין אם מישוו משתמש בתרופה ובין אם לא. ולצידן קרן הון סיכון שהוקמה בידי חברות התרופות הגדולות עצמן — אותן חברות שיצאו מן התחום.

והנקודה היפה בוויכוח הזה היא שהפתרונות של שני הצדדים מתנגשים חזיתית. התשלום במינוי קיים בדיוק משום שהפיקוח מצליח: המדיניות הרצויה היא שאיש לא ישתמש בתרופה החדשה, וזה בדיוק מה שהופך אותה למוצר שאי אפשר למכור. מי ששם את מלוא כובד המשקל על הפחתת השימוש צריך להסביר מי ישלם על הדור הבא; מי ששם אותו על תמריצי שוק צריך להסביר למה פתרון שכל מהותו מולקולה חדשה אינו רק דחייה של אותה בעיה בעשור. ושתי טעויות נפוצות ראוי להימנע מהן: "עשרה מיליון עד 2050" הוא תחזית עם שם של מחבר, לא מדידה; ואירופה לא אסרה אנטיביוטיקה בחקלאות אלא רק את השימוש בה לקידום גדילה. הניסוח הזהיר ביותר על התחום כולו הוא זה שנאמר ב־30 באפריל 2014 מטעם ארגון הבריאות העולמי, והוא תנאי ולא אבחנה: בלי פעולה דחופה ומתואמת, העולם צועד לעבר עידן שבו זיהומים נפוצים ופציעות קלות יוכלו שוב להמית.

למה זה ברשימה

כי שני הצדדים כאן מסכימים על הביולוגיה ונחלקים על הכלכלה, והפתרון של כל אחד מהם מבטל את של האחר.

שנה	1940
חלק	הוויכוחים
שער	מה השתבש
נושא	אבולוציה ושוק
הצדדים	החסם הוא השימוש · החסם הוא השוק

להעמיק

עמידות בת שני מיליארד שנה

לקריאה

סקירה פתוחה על ההיסטוריה העמוקה של התופעה, כולל טרזיקלין בעצמות עתירות. באנגלית.

<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2010.00134/full>

שני המספרים מאותו מאמר

לקריאה

העבודה מ-2022 במלואה, ובה ההפרדה המפורשת בין מה שמיוחס לעמידות לבין מה שקשור בה. באנגלית.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8841637/>

מאיפה הגיע "עשרה מיליון"

לקריאה

הביקורת המתודולוגית שעוקבת אחרי המספר המפורסם עד שני מחקרים קטנים. באנגלית.

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002184>

חברה אחת, בדולרים

לקריאה

ניתוח פיננסי מלא של חברה שאישרה אנטיביוטיקה חדשה ופשטה רגל עשרה חודשים אחר כך. באנגלית.

<https://www.nature.com/articles/s41599-024-03452-0>

הרגע שבו עמידות נכנסה לספרות

מקורות וארכיון

הודעה בת עמוד אחד מדצמבר 1940, לפני שהתרופה הייתה מוצר שאפשר לקנות. באנגלית.

<https://www.nature.com/articles/146837a0>

הסקירה שקבעה את סדר היום

מקורות וארכיון

הדוח מ-2016 עצמו, שהוא גם המסמך המשפיע ביותר בתחום וגם מטרת הביקורת שלידו. באנגלית.

https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final paper_with cover.pdf

המשפט שסגר תקופה

מקורות וארכיון

התקנה האירופית, ובה הסעיף שקובע תאריך שאחרי החומרים נמחקים מן המרשם. באנגלית.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32003R1831>

הדרך האמריקאית, במילותיה

מקורות וארכיון

מסמך ההנחיה מדצמבר 2013 שמבקש מיצרנים לשנות מרצונם את התווית. באנגלית.

<https://www.fda.gov/media/83488/download>

מאיפה הגיע הביטוי

מקורות וארכיון

ההודעה מ־2014 שבה נכנס "העידן שאחרי האנטיביוטיקה" לשפה הרשמית, בניסוח מותנה. באנגלית.

<https://www.who.int/news/item/30-04-2014-who-s-first-global-report-on-antibiotic-resistance-reveals-serious-worldwide-threat-to-public-health>

ספרים

Big Chicken

2017 · Maryn McKenna

איך אנטיביוטיקה בנתה את תעשיית העוף התעשייתית, בתחקיר ולא בתיאוריה. לא אומת תרגום עברי.

Pyrrhic Progress

2020 · Claas Kirchhelle

ההיסטוריה של אנטיביוטיקה בייצור מזון בבריטניה ובארצות הברית, כולל מה שקרה אחרי 1969. לא אומת תרגום עברי.

The Antibiotic Era

2015 · Scott H. Podolsky

ניסיונות להסדיר רישום אנטיביוטיקה בארצות הברית, ולמה הם נכשלו שוב ושוב. לא אומת תרגום עברי.

מחירים ופטנטים

1983 · שלושה מספרים מפורסמים שאינם מודדים את אותו דבר

לפני הוויכוח צריך להבין מבנה אחד, והוא מבלבל בכוונה. תרופה מוגנת בשני שעונים שונים שפועלים לפי שני חוקים שונים. הפטנט ניתן על ידי משרד הפטנטים ותקפו עשרים שנה **ממועד ההגשה** — והגשה מתרחשת בדרך כלל שנים רבות לפני שקיימת תרופה, כלומר חלק ניכר מן הפטנט נשרף בשלב הפיתוח. הבלעדיות היא דבר אחר לגמרי: היא ניתנת על ידי רשות התרופות **במועד האישור**, והיא אוסרת לתקופה קצובה לאשר מתחרה. משך התקופות מוגדר בחוק: חמש שנים לישות כימית חדשה, שבע למחלות נדירות, תוספת של שישה חודשים למי שביצע מחקר בילדים, ומאה שמונים יום לגנריקה הראשונה שמאתגרת פטנט. **המונופול המעשי הוא החפיפה בין שני השעונים**, ולכן "עשרים שנות מונופול" הוא משפט שגוי בשתי מילים מתוך שלוש.

ומעל זה מתנהל ויכוח על מספר אחד: כמה עולה לפתח תרופה. יש שלושה מספרים נפוצים, ושלושתם פורסמו בכתבי עת רציניים. קבוצה מאוניברסיטת טאפטס העריכה את העלות הממוצעת לפיתוח תכשיר חדש בכמיליארד ומאה מיליון דולר ב־2003 ובכשני מיליארד ושמונה מאות מיליון ב־2013 — המספר שמצטטים בדרך כלל כשני מיליארד ושש מאות מיליון. עבודה בלתי תלויה מ־2020 בדקה שלוש מאות חמישים וחמישה תכשירים שאושרו בעשור, מצאה שישים ושלושה שלגביהם יש נתונים פומביים מספיקים, וקיבלה חציון של כמיליארד ומאה ארבעים מיליון. ועבודה מ־2017 בדקה עשר חברות שלכל אחת תרופת סרטן מאושרת אחת בלבד, וקיבלה חציון של שש מאות ארבעים ושמונה מיליון. **שלושת המספרים אינם שלוש מדידות של אותו דבר**. ההבדל ביניהם הוא במה נספר: אילו תרופות, נתוני מי, האם כישלונות מגולמים בעלות של ההצלחות, והאם מחייבים את המוצר בערך הזמן של הכסף. הפרט האחרון אינו טכני: באותה עבודה מ־2020, אם מורידים את עלות ההון ומשאירים רק את ההוצאה בפועל, החציון יורד ממיליארד ומאה ארבעים מיליון לשבע מאות שבעים מיליון. **כשליש מן המספר המפורסם הוא מימון, לא מעבדה**.

הצד שאומר שהפטנט הוא מה שמאפשר את התרופה מנסח את זה כך: העלות הכנה של תרופה אינה עלות זו שהצליחה, אלא עלות כל אלה שנכשלו, בתוספת המחיר של כסף שנעול עשר שנים. גם מי שניגש לבדוק את טענת התעשייה מנתונים פומביים בלבד, במפורש כדי לאמת אותה, נחת על חציון של מעל מיליארד. וההוכחה הטובה ביותר של הצד הזה אינה מספר אלא חוק: לפני 1983 אושרו בארצות הברית עשרה תכשירים למחלות נדירות בלבד; אחרי שנחקק חוק שהעניק להם שבע שנות בלעדיות, עלה המספר ליותר מארבע מאות וחמישים עד 2014. **התמריץ עבד בדיוק כפי שתוכנן**, ומחלות שלא היה להן דבר קיבלו טיפולים. מולקולה עולה הון לגלות וכמעט כלום להעתיק; בלי תקופת בלעדיות, החברה השנייה תמיד מתמחרת מתחת לראשונה, והראשונה מפסיקה להתקיים.

הצד שאומר שהשיטה מתמחרת לא נכון מצביע על שני דברים. הראשון הוא פער: אותן עשר תרופות סרטן, שעלות הפיתוח החצינית שלהן הייתה שש מאות ארבעים ושמונה מיליון, הכניסו אחרי האישור שישים ושבעה מיליארד דולר — והמחברים טענו שהמספר הגדול "חסר שקיפות ולא שוחזר באופן עצמאי", משום שהוא נשען על נתונים קנייניים שאיש מבחוץ אינו רשאי לראות. הדבר השני הוא מה שקורה לפטנט אחרי האישור. ארגון שבדק תרופה אחת מצא עליה מאתיים חמישים ושבע בקשות פטנט ומאה שלוש פטנטים שניתנו, שתשעים אחוזים מן הבקשות שלהם הוגשו אחרי שהתרופה כבר אושרה, ושלטענתו מצטברים ליותר משלושים ותשע שנות הגנה. ראוי לומר שהספירה הזאת עצמה שנויה במחלוקת ציבורית — משום שהיא מונה גם בקשות ולא רק פטנטים שניתנו, ומחברת תקופות שחופפות זו לזו. יש טיעון שלישי, מעניין יותר, על מה שהשוק מתמרץ: כשמכירות של תרופה שריפאה כמעט את כולם צנחו משלושה עשר מיליארד ושמונה מאות מיליון דולר לארבעה מיליארד, השוק אמר למפתחים מה הוא רוצה, וזה לא ריפוי. באותו קו נטען שתכשירים למחלות נדירות היו כשליש מן האישורים בשנה אחת, בעוד שמחלות נדירות נוגעות לכעשירית מן האנשים; ושארגון ללא מטרות רווח פיתח טיפולים למחלות מוזנחות בסכום כולל של כשלוש מאות מיליון דולר.

ובקצה השני של הצינור יושבים אנשים. ניתוח מדיניות שפורסם בישראל באוגוסט 2025 בחן טיוטת צו להעלאת ההשתתפות העצמית בתרופות ובשירותים שבסל הבריאות, וטען שהיא "תכביד על רוב האוכלוסייה". הנתון שבו הוא נשען חד: בקרב אוכלוסיות בעלות הכנסה נמוכה ובחברה הערבית, שיעור הוויתור על תרופות מסיבות כלכליות כפול מן הממוצע הארצי. כלומר מה שנראה מלמעלה כוויכוח על עלות הון ועל אורך פטנטים מופיע למטה כשאלה מי קונה את המרשם החודשי ומי לא.

ושוב, אסור להכריע בקלות. אי אפשר לומר "עולה שני מיליארד ושש מאות מיליון לפתח תרופה" כעובדה, ואי אפשר לומר "באמת זה עולה רק שש מאות ארבעים ושמונה מיליון" — שניהם סיסמאות של מחנות. מי שמצטט מספר בלי לומר מה נספר בו אינו מצטט מדידה. והדבר היפה ביותר בוויכוח הזה הוא שאותה עובדה בדיוק משרתת את שני הצדדים: עשרה תכשירים למחלות נדירות לפני 1983 ומעל ארבע מאות וחמישים אחרי 1983 הם ההוכחה הטובה ביותר שיש לתומכי התמריץ, וגם ההוכחה הטובה ביותר שיש למי שטוען שתמריץ מכופף את סדר העדיפויות של המחקר. שתי הקריאות נכונות. זה מה שהופך את זה לוויכוח ולא לשאלה.

למה זה ברשימה

כי כמעט כל ויכוח ציבורי על מחירי תרופות מתנהל בין שני מספרים מצוטטים, ואף אחד מהשניים אינו מה שאומרים שהוא.

שנה	1983
חלק	הוויכוחים
שער	כסף ופיקוח
נושא	כלכלה ומשפט
הצדדים	הפטנט הוא מה שמאפשר את התרופה · השיטה מתמחרת לא נכון ומכוונת לא נכון

להעמיק

עשר תרופות, שני מספרים

לקריאה

הבדיקה שהעמידה את עלות הפיתוח של עשר תרופות סרטן מול ההכנסות שלהן אחרי האישור. באנגלית.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2653012>

אומדן עצמאי, עם ובלי עלות הון

לקריאה

ניסיון לשחזר את המספר המפורסם מנתונים פומביים בלבד — וההפרדה שמראה כמה ממנו הוא מימון. באנגלית.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762311>

כלכלת התרופות חולה

לקריאה

טיעון בעברית על תמריצים שמושכים מחקר אל מחלות נדירות ואל טיפולים שאינם מרפאים.

<https://alaxon.co.il/article/התרופות-חולה/>

איפה זה נוחת בישראל

לקריאה

ניתוח של טיוטת צו להעלאת השתתפות עצמית, ונתונים על ויתור על תרופות מסיבות כלכליות.

<https://www.taubcenter.org.il/research/medication-copay/>

פטנט מול בלעדיות

מקורות וארכיון

הסבר רשמי קצר על שני השעונים, מתי כל אחד מהם מתחיל ולפי איזה חוק. באנגלית.

<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/frequently-asked-questions-patents-and-exclusivity>

חומת הפטנטים

מקורות וארכיון

טענת ארגון על מאות בקשות שהוגשו ברובן אחרי שהתרופה כבר אושרה — טענה שראוי לקרוא לצד הביקורת עליה. באנגלית.

<https://www.i-mak.org/humira/>

The Truth About the Drug Companies

2004 · Marcia Angell

הניסוח הקלאסי של עמדת הביקורת, מאת מי שערכה כתב עת רפואי מוביל. לא אומת תרגום עברי.

Bad Pharma

2012 · Ben Goldacre

הצד הכלכלי של אותו טיעון, עם דגש על מה שאפשר ומה שאי אפשר לבדוק מבחון. לא אומת תרגום עברי.

תוספי תזונה והחוק שפתח את השוק

1994 · משפט אחד בחוק העביר את נטל ההוכחה, וכל השאר נגזר ממנו

ב15 באוקטובר 1994 נחתם בארצות הברית חוק שקבע קטגוריה משפטית חדשה: תוסף תזונה הוא מוצר שנועד להשלים את התזונה, מכיל ויטמינים, מינרלים, צמחים או חומצות אמינו, ומסומן ככזה. בתוך החוק הזה יש כמה משפטים שכל השאר נגזר מהם. הראשון הוא אמת המידה: מוצר ייחשב פגום אם הוא "מציג סיכון משמעותי או בלתי סביר למחלה או לפגיעה" בתנאי שימוש מקובלים. השני הוא המשפט שבאמת שינה את המשחק: "בכל הליך לפי פסקה זו, ארצות הברית תישא בנטל ההוכחה לגבי כל יסוד ויסוד, כדי להראות שתוסף תזונה הוא פגום". השלישי הוא התוויות: מותר לומר שמוצר "בונה עצמות חזקות" או "שומר על סדירות המעינים", אך אסור לטעון שהוא מאבחן, מטפל, מרפא או מונע מחלה, ועל כל אריזה חייב להופיע המשפט שלפיו הרשות לא בחנה את ההצהרה. והרביעי הוא תאריך: רכיב שלא שווק בארצות הברית לפני 15 באוקטובר 1994 מחייב הודעה מוקדמת לרשות שבעים וחמישה יום לפני השיווק. כלומר כל מה שכבר היה על המדף באותו יום לא נדרש מעולם להראות לאיש שהוא בטוח. ואשר להצהרות התוויה עצמן — היצרן מודיע עליהן לרשות עד שלושים יום אחרי שהמוצר כבר נמכר. זו הודעה, לא אישור.

איך זה קרה מתועד היטב. אחרי חוק סימון המזון מ-1990 פרסמה הרשות האמריקאית הודעה מוקדמת על כוונה להסדיר, ולצידה הרמיזה שחלק מן המוצרים המשווקים כתוספים אולי מתאימים יותר לקטגוריות אחרות. התעשייה הגיבה בעוצמה. דיוויד קסלר, שעמד אז בראש הרשות, תיאר זאת במילים "התעשייה יצאה מדעתה. הכול התפוצץ". קמפיין הפרסום ששודר בטלוויזיה הציג סוכנים פדרליים חמושים פורצים למטבח בצעקה — ומסתבר שמדובר בבקבוק ויטמין. הסנאטור אורין האץ', שמדינתו מתוארת כמרכז העולמי לייצור תוספי תזונה, אמר לאותה תוכנית "אנחנו יודעים שהעם האמריקאי אינו חבורה של מטורפים או של טיפשים". עיתונאי שחקר את הנושא טען באותה תוכנית שהקונגרס קיבל בעניין הזה יותר מכתבים מאשר קיבל אי פעם בעניין מלחמת וייטנאם — טענה שנאמרה בטלוויזיה, לא נתון שנספר. והפרט הספרותי ביותר: בשני צדי המתרס עמדו שני אנשים בשם קסלר, שאינם קרובים זה לזה — האחד ראש הרשות, השני יצרן תוספים שזוכה בתוכנית כמי שהגה את שם החוק ואת האסטרטגיה שלו.

הפעם היחידה שבה החוק הזה נבחן מקצה לקצה הייתה פרשת האפדרה. ב-11 בפברואר 2004 פרסמה הרשות כלל סופי שקבע שתוספים המכילים אלקלואידים של אפדרין הם פגומים משום שהם מציגים סיכון בלתי סביר. אופן הניסוח שלה חשוב: "סיכון בלתי סביר" מתקיים כאשר סיכוני המוצר עולים על תועלתיו לאור הטענות והוראות השימוש שבתווית — כלומר שקילה יחסית, לא סף מוחלט. בתיק היו מאתיים ושבעים דיווחי תופעות לוואי שהתקבלו בשבעה חודשים ב-1997, ורשומות מוקד השירות של יצרנית אחת שמתוכן ארבעה עשר אלף שש מאות שמונים וארבע הכילו דיווח על תופעת לוואי אחת לפחות, ובהן תשעים ושתיים חמורות. מחקר שבחן את הספרות מצא עשרים ואחד "אירועי סימן" לצד ראיות מוגבלות בלבד להשפעה קצרת טווח. יצרנית מיוטה תבעה, וב-2005 קיבל בית משפט מחוזי את עמדתה וקבע שהדרישה להראות תועלת נוגדת את

כוונת הקונגרס. ב־17 באוגוסט 2006 הפך בית המשפט לערעורים את ההחלטה וקבע את ההפך הגמור: הקונגרס חייב את הרשות לשקול סיכון מול תועלת. המשפט המרכזי בפסק הדין הוא "סיכון יכול להיות משמעותי ועדיין סביר, אם התועלות גדולות דיין כדי לגבור עליו". שני הצדדים קראו את אותן מילים בדיוק והגיעו למסקנות הפוכות, ובמשך כשנתיים וחצי לא היה ברור אם הכלל בתוקף.

הצד שאומר גישה וחופש בחירה טוען שמדובר במזון ולא בתרופה. עשרות אלפי רכיבים שבשימוש אנושי מזה דורות אינם יכולים לעבור מסלול אישור מקדים בעלות של תרופה; הדרישה הזאת הייתה מייקרת מוצרים זולים, מוציאה חלק מהם מן השוק החוקי, ומעבירה את הבחירה מן האדם אל הרשות. נטל ההוכחה, לפי הטענה הזו, צריך לשבת על המדינה כפי שהוא יושב עליה בדיני מזון אחרים, ולא על מי שמוכר קמח שקדים. ולראיה — המערכת כן עובדת כשצריך: כלל האפדרה שרד בערעור, ובית המשפט קבע שיש לרשות סמכות לשקול.

הצד שאומר הוכחה לפני מכירה מצביע על מה שנמצא בפועל. עבודה שפורסמה ב־2018 סקרה עשר שנים של אזהרות רשמיות ומצאה שבע מאות שבעים ושישה מוצרים ממאה ארבעים ושש חברות שהכילו תרופות שאינן מאושרות ואינן מוצהרות: בקרב המוצרים לשיפור תפקוד מיני נמצא רכיב תרופתי בארבעים ושבעה אחוזים; בקרב מוצרי ההרזיה, בשמונים וארבעה וחצי אחוזים; ובקרב מוצרי בניית השריר, בשמונים ותשעה אחוזים. חלק מן המוצרים חזרו והופיעו באזהרות מאוחרות יותר עם תרופה לא מוצהרת אחרת. ולצד זה עומדת ארכיטקטורה הפוכה במקומות אחרים: הוראה אירופית מ־2002 קובעת רשימה חיובית — רק ויטמינים ומינרלים שמופיעים בנספח מותרים בייצור; ביפן קיים מסלול אישור שבו הקריטריון הראשון הוא "יעילות על גוף האדם הוכחה בבירור", כלומר אישור לפני ההצהרה ולא הודעה אחריה. ובאשר לחותמות ההתנדבותיות שמוכרות גם בארץ: הן מאשרות זהות, טוהר, עוצמה ועקביות ייצור — ובמפורש לא את השאלה אם המוצר עושה משהו.

ולסיום, סיפור שראוי שיצנן את שני הצדדים. ב־2013 פורסם מחקר שבדק ארבעים וארבעה מוצרי צמחים משתים עשרה חברות בשיטת ברקוד גנטי, ודיווח שחמישים ותשעה אחוזים מהם מכילים חומר תורשתי של מינים שאינם על התווית, ושרק שתיים מתוך שתים עשרה החברות היו נקיות. הממצא הזה עשה את סיבוב העולם, עיצב עשור של כתיבה על תוספים, ושימש בסיס למהלכי אכיפה. וב־4 ביולי 2024 הוא נמשך מן הספרות. הודעת המשיכה שפרסם כתב העת אומרת שחקירה של האוניברסיטה שבה נעשה המחקר "מצאה ראיות לזיוף נתונים בקשר למאמר זה"; ארבעה מתוך חמשת המחברים חלקו על המשיכה. אין בזה כדי לטהר את התעשייה, וגם לא כדי להוכיח שהביקורת עליה מוצאת. יש בזה משהו אחר: ממצא ששירת מחנה אחד בדיוק, במשך אחת עשרה שנים, ואז התברר שאינו שם. זו בדיוק הסיבה שהיחידה על הניסויים הקליניים מופיעה לפני זו.

למה זה ברשימה

כי ההבדל בין תרופה לבין תוסף אינו כימי אלא משפטי, ואפשר להצביע על התאריך שבו הוא נחתך.

שנה	1994
חלק	הוויכוחים
שער	כסף ופיקוח
נושא	רגולציה
הצדדים	גישה וחופש בחירה · הוכחה לפני מכירה

להעמיק

איך החוק הזה נולד

לקריאה

הפרק המוסדי המפוכח על מה שקדם לחוק ומה שהוא השאיר פתוח. באנגלית.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216048/>

נוסח החוק מ־1994

מקורות וארכיון

הטקסט עצמו, קצר מספיק כדי לקרוא: ההגדרה, אמת המידה, נטל ההוכחה, והתאריך הקובע. באנגלית.

https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx

מה מותר לכתוב על אריזה

מקורות וארכיון

ההסבר הרשמי על ההבחנה בין הצהרת מבנה ותפקוד לבין טענת מחלה, עם דוגמאות. באנגלית.

<https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/structurefunction-claims>

הרשות מראה את עבודתה

מקורות וארכיון

הכלל מ־2004 במלואו, ובו הניסוח המדויק של "סיכון בלתי סביר" וכל הראיות שנשקלו. באנגלית.

<https://www.federalregister.gov/documents/2004/02/11/04-2912/final-rule-declaring-dietary-supplements-containing-ephedrine-alkaloids-adulterated-because-they>

שני הצדדים קוראים אותו טקסט

מקורות וארכיון

פסק הדין מ־2006 שהפך את ההכרעה הקודמת וקבע שהחוק מחייב שקילת תועלת. באנגלית.

<https://openjurist.org/459/f3d/1033/nutraceutical-corporation-v-von-eschenbach>

המחקר שסובב את העולם

מקורות וארכיון

המאמר מ־2013 כפי שהוא מופיע היום, עם הסימון שנוסף לו בכותרת. באנגלית.

<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-222>

ארבעה משפטים שמבטלים עשור

מקורות וארכיון

הודעת המשיכה מיוני 2024, ובה גם העובדה שרוב המחקרים חלקו עליה. באנגלית.

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12916-024-03504-x>

הקולות עצמם

מקורות וארכיון

תמליל מלא של תחקיר טלוויזיוני, ובו המשפטים של שני הצדדים כפי שנאמרו. באנגלית.

<https://www.pbs.org/wgbh/frontline/documentary/supplements-and-safety/transcript/>

המודל האירופי

מקורות וארכיון

ההוראה שקובעת רשימה חיובית — ההפך המבני של המודל האמריקאי. באנגלית.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32002L0046>

ספרים

Natural Causes

2006 · Dan Hurley

התחקיר שמאחורי סיפור החקיקה, מאת מי שמופיע גם בתחקיר הטלוויזיוני. לא אומת תרגום עברי.

Vitmania: How Vitamins Revolutionized the Way We Think About Food

2015 · Catherine Price

מאיפה הגיעה הסמכות התרבותית של הוויטמין, לפני ומעבר לרגולציה. לא אומת תרגום עברי.

על מי מנסים

1947 · כל כלל בתחום הזה נכתב אחרי מקרה, ואפשר להצביע על המקרה

בדצמבר 1946 נפתח בנירנברג משפט נגד עשרים ושלושה רופאים ופקידים גרמנים, בעוון "רציחות, עינויים וזוועות אחרות שבוצעו בשם המדע הרפואי". המשפט נמשך כמאה וארבעים ימי דיון עד אוגוסט 1947; שישה עשר הורשעו, שבעה נידונו למוות והוצאו להורג ב־2 ביוני 1948. התובע הראשי פתח במשפט "קורבנות הפשעים האלה נמנים במאות אלפים. קומץ בלבד עודנו בחיים". מתוך פסק הדין נולד מסמך בן עשר נקודות, והראשונה שבהן היא כל האתיקה המודרנית של מחקר במשפט אחד: "הסכמתו מרצון של הנבדק האנושי הכרחית באופן מוחלט" — ולאחריה הפירוט: שתהיה לו כשירות משפטית, שיהיה במצב המאפשר לו לבחור בחופשיות בלי כפייה או מרמה או לחץ, ושהיה לו די ידע והבנה כדי להחליט החלטה נאורה. שאר הנקודות מחייבות ניסויים מוקדמים בבעלי חיים, הימנעות מסבל מיותר, זכות הנבדק לפרוש בכל רגע, וחובת החוקר להפסיק. ראוי לציין מה המסמך הזה אינו: הוא חלק מפסק דין של בית דין צבאי, לא חוק, ומעמדו המחייב שנוי במחלוקת מאז.

ב־1964, באספה בהלסינקי, אימץ האיגוד הרפואי העולמי הצהרה משלו, וזו תוקנה מאז שוב ושוב — טוקיו, ונציה, הונג קונג, סומרסט ווסט, אדינבורו, וושינגטון, סיאול, פורטלזה, ובחזרה להלסינקי ב־2024. ובמקביל, בארצות הברית, נמשך משהו אחר. בין 1932 ל־1972 עקב שירות הבריאות הציבורי האמריקאי אחרי שש מאות גברים שחורים באלבמה — שלוש מאות תשעים ותשעה חולים ומאתיים ואחד בקבוצת ביקורת. כאן ראוי לתקן את השגיאה הנפוצה ביותר בתחום: לא הזריקו להם את המחלה. הם כבר נשאו אותה. מה שנעשה היה למנוע מהם טיפול ולשקר להם על מה שהם מקבלים — נאמר להם שהם מטופלים ב"דם רע". לפי הציר הרשמי של הרשות שניהלה את המחקר, כבר ב־1943 הייתה תרופה יעילה זמינה בהיקף רחב, והם לא קיבלו אותה. המחקר נפסק רק אחרי פרסום עיתונאי ב־1972; ועדה שמונתה קבעה באוקטובר של אותה שנה שהוא "בלתי מוצדק מבחינה אתית", ובנובמבר הוכרז על סיומו. ב־1974 הושג הסדר חוץ־משפטי של עשרה מיליון דולר. ההתנצלות הנשיאותית ניתנה ב־16 במאי 1997, חמישים וחמש שנים אחרי שהכול התחיל.

ומה שבא אחר כך הוא מבנה, לא הצהרה. ב־12 ביולי 1974, שנתיים אחרי החשיפה, נחתם חוק שהקים ועדה לאומית בת אחד עשר חברים — ובתוכה נקבע במפורש שחמישה ולא יותר מחמישה יהיו אנשים שעוסקים בעצמם במחקר בבני אדם — וחייב כל מוסד שמקבל מענק מחקר פדרלי להקים ועדה מוסדית שתבחן כל מחקר מראש. זהו מקור ועדות ההלסינקי שפועלות היום בכל בית חולים, כולל בישראל. ב־18 באפריל 1979 פרסמה אותה ועדה דוח קצר ובהיר שמנסח שלושה עקרונות — כבוד לאדם, שממנו נגזרת ההסכמה מדעת; היטיב, שממנו נגזרת שקילות סיכון מול תועלת; וצדק, שממנו נגזרת שאלת בחירת הנבדקים. והמשפט השימושי ביותר בו אינו כלל אלא הגדרה: פרקטיקה היא התערבות שנועדה אך ורק לקדם את טובתו של מטופל מסוים ויש לה סיכוי סביר להצליח; מחקר הוא פעילות שנועדה לבחון השערה ולתרום לידע ב־הכללה. כל הוויכוח שלהלן חי בגבול שבין שתי ההגדרות האלה.

הצד שאומר שצריך תקן אחד לכל העולם נוסח בחדות ב־1997. חמישה עשר מחקרים בנשים הרות נשאות הנגיף נערכו באחת עשרה מדינות — חוף השנהב, אוגנדה, טנזניה, דרום אפריקה, מלאווי, תאילנד, אתיופיה, בורקינה פאסו, זימבבואה, קניה והרפובליקה הדומיניקנית — תשעה מהם במימון ממשלתי אמריקאי. בחלקם הוקצו נשים לזרוע פלצבו. הטענה של פיטר לורי וסידני וולף מארגון ציבורי אמריקאי הייתה פשוטה: כבר הוכח שהתרופה מפחיתה בשני שלישים את ההעברה מאם לתינוק, ולכן "השוואה של המשטר המקוצר לכלום היא ההשוואה הלא נכונה, והיא מסכנת חיי מטופלות שלא לצורך". הם גם ציטטו את הפרוטוקול עצמו, שקבע שהמחקר מוצע "מתוך אמונה שטיפול פומי קצר עשוי להיות יעיל או כמעט יעיל כמו המשטר המלא" — ואם כך, טענו, גם החוקרים עצמם לא היו במצב של אי־דיעה שמצדיק זרוע ריקה. ובמכתב לשרת הבריאות מ־23 באוקטובר 1997 כתבו את המשפט שהצית את העשור: "אף שהניסויים הנוכחיים באפריקה אינם בדיוק פרשת טוסקיגי נוספת, רק תהום מדומה מפרידה בין השניים". באותו חודש פרסמה מרשה אנג'ל מאמר מערכת באותו כיוון.

הצד שאומר שהתקן חייב להתאים להקשר השיב בכתב העת עצמו שבועיים אחר כך, ומי שכתב את התשובה היו ראשי שני גופי המחקר הציבוריים הגדולים בארצות הברית. טענתם, במבנה, הייתה שהשאלה שהניסויים נועדו לענות עליה אינה "האם המשטר המלא עדיף על כלום" אלא "האם משטר קצר וזול פועל במקום שבו המשטר המלא אינו זמין בפועל לאיש" — ושהשוואה למשטר שאיש שם אינו מקבל עונה על שאלה שלא נשאלה. אפשר לראות את המחלוקת הזאת קפואה בטקסט של ההצהרה עצמה לאורך השנים. בגרסת 2008 נכתב שיש לבחון התערבות חדשה מול "ההתערבות המוכחת הטובה ביותר הנוכחית", ושבסוף המחקר המשתתפים "זכאים ליהנות מכל תועלת שתנבע ממנו". בנוסח הנוכחי המילה "הנוכחית" נעלמה, ובמקום זכאות בדיעבד נדרש מן הזימים **להסדיר מראש** הסדרים שלאחר הניסוי. שני שינויי ניסוח קטנים — ובדיוק בהם נמצא הוויכוח כולו.

ולרגולטור הייתה תגובה משלו. ב־28 באפריל 2008 פרסמה רשות התרופות האמריקאית כלל שמבטל את הדרישה שמחקרים שנערכו בחו"ל יעמדו בהצהרת הלסינקי, ומחליף אותה בתקן של "נוהג קליני טוב". שלושת נימוקיה: שהטקסט שאליו הפנתה התקנה היה הנוסח מ־1989, ישן בארבע גרסאות; שההצהרה "היא מסמך הנתון לשינוי שאינו בסמכותה של הרשות"; ושהתקן החלופי נותן ביטחון רב יותר באיכות הנתונים. ההתנגדויות מופיעות בתוך אותו מסמך, במילותיהן: שההצהרה "מייצגת את התקן הבינלאומי להתנהלות אתית", שהביטול "ישפיע לרעה על אוכלוסיות במדינות מתפתחות, החשופות לניצול ולהזנחה", ושמדיניות של החלטה חד־צדדית שלא להסתמך על אחד המסמכים האתיים המכובדים בעולם "מעוררת דאגה". **שימו לב לטיעון השני של הרשות** — רגולטור שמתנגד לכך שקוד אתי יכול להשתנות בידי אנשים שאינם כפופים לו.

ואם רוצים לדעת איפה הוויכוח הזה נמצא עכשיו, הוא נמצא בניסויי אתגר. ב־17 בפברואר 2021 אישרה ועדת אתיקה בבריטניה את הניסוי הראשון בעולם שבו מתנדבים בריאים נדבקים בכוונה בנגיף הקורונה; תקציב ממשלתי של שלושים ושלושה מיליון ושש מאות אלף לירות שטרלינג, עד תשעים מתנדבים בגילי שמונה עשרה עד שלושים. התוצאות פורסמו ב־31 במרץ 2022: שלושים ושישה מתנדבים, שמונה עשר מהם נדבקו, שישה עשר מן הנדבקים דיווחו על תסמינים קלים עד בינוניים, חמישה עשר איבדו חוש ריח, ולא נרשם אף אירוע חריג חמור. כולם שהו לפחות ארבעה עשר יום ביחידת בידוד בפיקוח רפואי מסביב לשעון. ארגון שמקדם ניסויים כאלה מדווח שלמעלה מארבעים אלף בני אדם נרשמו אצלו מאז 2020 כמוכנים להידבק בכוונה. ומעל

הכול מרחפת שאלת התשלום, שעליה כתבה האתיקאית כריסטין גריידי את הניסוח הבהיר ביותר: **כסף עבור השתתפות במחקר הוא הצעה ולא איום, ולכן אינו יכול להיות כפייה** — הדאגה הנכונה היא פיתוי בלתי הוגן, וזה דבר אחר. ולצידו ממצא שכדאי לחשוב עליו לאט: שלושה רבעים מן הנשאלים סברו שסכום מסוים עלול לעוות את שיקול דעתם של **אחרים**, וחמישית בלבד סברו שהוא עלול לעוות את שיקול דעתם שלהם.

למה זה ברשימה

כי הכללים שמגנים על מי שמתתף בניסוי אינם מופשטים — כל אחד מהם הוא תגובה לדבר מסוים שקרה, וגם היום לא מוסכם מה הם מחייבים.

שנה	1947
חלק	הוויכוחים
שער	על מי מנסים
נושא	אתיקה של מחקר
הצדדים	תקן אחד לכל העולם · התאמה להקשר המקומי

להעמיק

האם תשלום הוא כפייה

לקריאה

הניתוח הבהיר ביותר על ההבדל בין כפייה לבין פיתוי בלתי הוגן, ולמה זה לא סוגר את הדיון. באנגלית.

<https://www.jci.org/articles/view/25694>

משפט הרופאים

מקורות וארכיון

תאריכים, נאשמים, גזרי דין, וציטוט מנאום הפתיחה של התביעה. באנגלית.

<https://encyclopedia.ushmm.org/content/en/article/the-doctors-trial-the-medical-case-of-the-subsequent-nuremberg-proceedings>

עשר הנקודות

מקורות וארכיון

הקוד כפי שהודפס בכתב עת רפואי, שני עמודים בסך הכול. באנגלית.

https://media.tghn.org/medialibrary/2011/04/BMJ_No_7070_Volume_313_The_Nuremberg_Code.pdf

ההצהרה ורשימת התיקונים

מקורות וארכיון

הנוסח הנוכחי, ולצידו כל התיקונים לפי עיר ושנה — הסחף נראה במבט אחד. באנגלית.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

נוסח 2008 להשוואה

מקורות וארכיון

כדאי להשוות את הסעיפים על פלצבו ועל מה שקורה בתום המחקר לנוסח הנוכחי. באנגלית.

<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/doh-oct2008/>

דוח בלמונט

מקורות וארכיון

קצר, בהיר, ועדיין המסמך שוועדות אתיקה מתווכחות עליו. באנגלית.

<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>

הציר הרשמי

מקורות וארכיון

הגוף שניהל את המחקר מתאר אותו בעצמו, ושווה לשים לב גם למה שאינו נאמר שם. באנגלית.

<https://www.cdc.gov/tuskegee/about/timeline.html>

המכתב מ־1997

מקורות וארכיון

ההאשמה בפירוט, ניסוי אחר ניסוי, כולל המשפט על התהום המדומה. באנגלית.

<https://www.citizen.org/article/letter-concerning-unethical-placebo-controlled-studies-on-hiv-positive-pregnant-women-in-developing-countries/>

הרגולטור מסביר ומצטט את מתנגדיו

מקורות וארכיון

הכלל מ־2008, ובתוכו גם הנימוקים וגם ההתנגדויות במילותיהן. באנגלית.

<https://www.federalregister.gov/documents/2008/04/28/E8-9200/human-subject-protection-foreign-clinical-studies-not-conducted-under-an-investigational-new-drug>

מה קרה לשלושים ושישה אנשים

מקורות וארכיון

הדיווח המלא על ניסוי ההדבקה המכוונת, כולל מה נמדד ומה לא נמצא. באנגלית.

<https://www.nature.com/articles/s41591-022-01780-9>

ספרים

Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment

1981 · James H. Jones

הספר שביסס את הרישום ההיסטורי של הפרשה. לא אומת תרגום עברי.

Examining Tuskegee

2009 · Susan M. Reverby

התיקון ההיסטוריוגרפי, כולל מה שהמיתוסים סביב הפרשה מפספסים. לא אומת תרגום עברי.

When Experiments Travel

2009 · Adriana Petryna

הספר הטוב ביותר על השאלה מה קורה כשניסויים קליניים נודדים למדינות עניות יותר. לא אומת תרגום עברי.

Strangers at the Bedside

1991 · David J. Rothman

איך ביקורת אתית הפכה למערכת רגולטורית, ומה אבד בדרך. לא אומת תרגום עברי.

קולפון

פרמקולוגיה — חוברת קריאה מתוך האוניברסיטה, ספריית הלמידה האישית של מושקא.

20 יחידות · 147 קישורים מאומתים · 45 ספרים. הגרסה המלאה, עם חיפוש וכרטיסיות חזרה, נמצאת ב-
uni.zikeet.co.il

נבנתה מאותם קובצי תוכן שמהם נבנה האתר, כך ששתי הגרסאות אינן יכולות להיפרד זו מזו.