

## תוכן העניינים

ז	פתח דבר: רעידת אדמה
1	<b>חלק ראשון: מגוללת פלא לתרופה קטלנית</b>
3	מבוא: האספירין כמשל
9	פרק ראשון: קדחת לפשוטי העם (אספירין לעומת כינין)
14	פרק שני: בדיקת בטיחות כניסוי עצמי (קדחת שיגרונית)
20	פרק שלישי: אליה וקוץ בה (רירית הקיבה)
	פרק רביעי: רופא משפחה שהקדים את זמנו (מניעת מחלות לב וכלי דם)
29	פרק חמישי: ניסוי תחת אילוצים (מניעת האירוע השני)
35	פרק שישי: גשם של מחקרים (מניעת סרטן)
43	פרק שביעי: המחקר המושלם (עודף תמותה מסרטן)
49	סיכום
54	
57	<b>חלק שני: המחקר הקליני</b>
59	פרק שמיני: השוואה הוגנת (היפוקרטס של יורדי הים)
65	פרק תשיעי: המספר הוא חזות הכול (הכרח בל יגונה)
71	פרק עשירי: מכונות המזל (סילוק גורמים זרים)
83	פרק אחד-עשר: מבחן הסומא (ניפוי דעות קדומות)
91	פרק שנים-עשר: תיוג כחומר כימי (פלצבו כתרופה פעילה)
98	פרק שלושה-עשר: חורף הגורלות (משמעות סטטיסטית)

109 פרק ארבעה-עשר: הפלוגיסטון המודרני (מפעל לייצור ידע)  
122 סיכום

123 **חלק שלישי: פריצות דרך**

125 פרק חמישה-עשר: גל קור בקיץ (גילוי הפנצילין)  
פרק שישה-עשר: כלב משתיץ על רצפת המעבדה

131 (גילוי האינסולין)

פרק שבעה-עשר: אנטידוט להרעלה שלא הייתה  
140 (תרופה לחולשת שרירים)

פרק שמונה-עשר: שוק של מלאכים  
148 (קיטוע של הפרעת קצב קטלנית)

פרק תשעה-עשר: עד התא האחרון  
153 (משלב תרופתי למחלת הודג'קינס)

161 סיכום

163 **חלק רביעי: תחרות ללא גבולות**

165 פרק עשרים: הפרס הגדול (המנצח לוקח הכול)

177 פרק עשרים ואחד: פרסם, ולא אתה מת (גנבים קטנים)

187 פרק עשרים ושניים: שומרי הסף (גם בארזים נפלה שלהבת)

203 פרק עשרים ושלוש: אין כסף אין מדע (מענקים לשמרנים)

211 אפילוג: הרפואה המדעית על פרשת דרכים

216 רשימת המקורות

מבוא

## האספירין כמשל

1

בעשורים האחרונים התפרסמו עשרות מחקרים שסדקו את גוף הידע של הרפואה המדעית. בשניים מהם, כמו במקרה האספירין, מחקר אחד בלבד הוביל לשינוי הפרקטיקה מקצה לקצה.

בשנת 1994 התפרסם בכתב העת הרפואי היוקרתי **לנצט** (*The Lancet*), היוצא לאור באנגליה, מאמר שבו נכתב שבמקרים רבים שימוש בחוסמי ביתא באי־ספיקת לב הוא לא רק התוויית נגד מוחלטת, אלא נחשב כרשלנות רפואית (Barnett, 1994). ואילו במאמר שהתפרסם כעבור חמש שנים באותו כתב עת נאמר שהתועלת של טיפול בחוסמי ביתא באי־ספיקת לב ודאית ומשמעותית, ויש להנחות את הרופאים להוסיף תרופה מקבוצה זו למשטר הטיפולי של כל החולים באי־ספיקת לב (Sharpe, 1999). שלושה סיכומים של עשרות מחקרי מעקב שהתפרסמו ב־1998 הצביעו על כך שהסיכון של נשים בגיל המעבר הנוטלות הורמונים (אסטרוגן, פרוגסטין) לחלות במחלות לב וכלי דם נמוך ב־30% עד 50% מנשים שאינן נוטלות הורמונים (Barrett-Connor, Grady, 1998). לעומת זאת, מחקר קליני מבוקר – 'מחקר מיזם האישה' – שנערך ב־40 מרכזים רפואיים

בארצות הברית והשתתפו בו יותר מ-16,000 נשים אחרי גיל המעבר, הראה כי בקרב נשים שנטלו הורמונים הסיכון למחלות לב וכלי דם היה גבוה ב-30%, בהשוואה לאלה שלא נטלו הורמונים (Women's Health Initiative Investigators, 2002). כך הפכו ההורמונים מאמצעי הגנה ל'רעל' מסוכן.

נוכח הספקות שהתעוררו ביחס ליציבותם של גופי הידע שעליהם מבוססת הפרקטיקה הרפואית, מומחים הסבירו כי בחלק מהמקרים החוקרים השתמשו בשיטות פגומות, לפעמים התרשלו, ובמקרים לא מעטים חברות התרופות ובעלי אינטרסים שיבשו את תוצאות הניסויים. אישים משפיעים מהקהילייה הרפואית-המדעית הזדרזו להרגיע, והבטיחו בכל אמצעי התקשורת כי ישפרו את שיטות המחקר ויגבירו את הפיקוח כדי למנוע הישנות מקרים דומים בעתיד.

ואז הגיע הפרסום בספטמבר 2018, והעולם התוודע לתוצאות המחקר שקשר בין אספירין ותמותה בזקנים 'בריאים'. היה ברור לכול שבמקרה זה המתודולוגיה של המחקר וביצועו היו ללא דופי; התוצאות הסותרות התבססו על מחקרים קליניים מבוקרים רבים שאיש לא הטיל ספק במהימנותם. העובדה שבמרכז המשבר עמד האספירין העצימה אותו, שכן האספירין, שהיה בשימוש כמעט בכל בית בארצות הברית יותר ממאה שנים, נהפך מאמצעי מניעה לגורם סיכון לסרטן; ממאריך חיים – למעלה את הסיכון לתמותה. התמודדות עם משבר מסוג זה מחייבת חשבון נפש ובחינה מחדש של האמיתות המקובלות.

קלוד ברנאר (Bernard), שיצא לאור עוד בשנת 1865, בכותרת **מבוא לחקר הרפואה הניסויית** (Bernard, 1957, בתרגום לאנגלית). ברנאר (1813-1878), רופא ופיזיולוג צרפתי, היה מדען מבריק שהשיגיו חקוקים בספרי ההיסטוריה של המדע. ספרו זה העמידו בשורה אחת עם קבוצה קטנה של אנשים ששינו את מהלך החשיבה האנושית.

כל המדעים, קבע ברנאר בספרו, פועלים על פי אותם עקרונות ומכוונים לאותה מטרה: ידיעת החוקים העומדים ביסוד התופעות כדי לחזות אותן ואף לשלוט בהן. בדיקה באמצעות ניסוי היא הדרך היחידה לחיפוש האמת ולשאיפה לוודאות. כאשר מסקנה מניסוי אינה ודאית, על המדען לשכלל את אמצעי התצפית, לשפר את שיטות המחקר, לערוך ניסויים חדשים ולהשתמש בתבונתו וביכולתו להקיש היקשים מושכלים כדי להגיע לוודאות מוחלטת. לפיכך התנגד ברנאר לשימוש בסטטיסטיקה ככלי ליצירת גוף ידע מדעי, שכן יסודה בצמצום (רדוקציה) של תופעות ליחידות שניתן להשוות ביניהן, ושימוש בממוצעים של מדידות רבות לאפיון תופעה. פעולות אלה משטיחות ומטשטשות את התופעות, ויש בהן היתכנות רבה לשגיאות.

ברנאר ניסה להבהיר את משנתו באמצעות דוגמאות: מנתח מתעד את תוצאות הניתוחים שערך בשנה האחרונה ומוצא כי שיעור התמותה בקרב מנותחיו הוא 40%. זהו נתון חסר ערך, כי אינו מנבא מה יהיה גורלו של המנותח הבא. הדרך הנכונה, לדעת ברנאר, היא לחקור ביסודיות כל מקרה מוות ולאתר את הגורמים לו, לטפל בהם ולמנוע מקרי מוות בעתיד. דוגמה נוספת: חוקר משתמש בממוצע של מדידות אחדות שנעשו במשך יום אחד כמאפיין של לחץ הדם של החולה. אך במציאות, לחץ דם הוא תופעה לא יציבה המשתנה בצום ולאחר ארוחה, במנוחה ובתנועה, בהתרגשות וברוגע. הממוצע מסתיר את הגורמים המשפיעים על

לחץ הדם, נותן מידע שאינו משקף את המציאות ומוליך בהכרח למסקנות שגויות.

ברנאר הסכים כי כל עוד הסיבות לתופעות שאנו צופים בהן אינן ידועות, אפשר להשתמש בנתונים סטטיסטיים כדרך ביניים; הוא הכיר בכך שגילוי מחוללי התופעות כרוך בקשיים מרובים ושהתהליך ארוך. לפיכך, עד לגילוי העדיף את הסטטיסטיקה כאמצעי לצמצום חוסר הוודאות. עם זאת גרס כי ניסויים הם שיביאו פריצות דרך ממשיות באיתור הגורמים לתופעות, וככל שזה נוגע לרפואה – לטענות מוצקות בדבר יעילות של תרופה או של אמצעי טיפולי אחר. כל עוד הפרקטיקה הרפואית מושתתת על גוף ידע הבנוי על סטטיסטיקה, טען, אנו צפויים לרעידות אדמה שחלקן עלולות להיות עוצמתיות.

### 3

תוצאות המחקר שקשר בין אספירין לתמותה לא הפתיעו את מי שנחשף למאמר שפורסם בשנת 2005 וכותרתו: 'מדוע רוב הממצאים של המחקרים המתפרסמים שגויים?' (Ioannidis, 2005). ג'ון יואנידיס, אפידמיולוג מאוניברסיטת סטנפורד, הראה שברוב המחקרים המתפרסמים יש ליקויים מהותיים: המדגם קטן מדי, משך המעקב קצר מדי, הקריטריונים להיכללות במחקר גמישים, התבחינים להשפעתה ולהערכתה של התרופה, או של התערבות אחרת, אינם מהימנים, אינם מתוקפים, ובעיקר – הם אינם מכילים את מהות התופעה שבה החוקרים מתעניינים (כגון איכות חיים, יכולת תפקודית); הדיווח על תופעות בלתי רצויות שהתגלו אצל משתתפי הניסויים אינו שיטתי, ולעורכי המחקר יש אינטרסים פיננסיים ואחרים. ולפיכך, הסיכוי שתוצאות של מחקר קליני מבוקר