‏30/8/2020

ד"ר יעקב אופיר

פסיכולוג קליני ועמית מחקר בטכניון – מכון טכנולוגי לישראל

המאמר פורסם במקור בתאריך: 30.8.2020, באתר [פסיכולוגיה עברית](https://www.hebpsy.net/articles.asp?id=4026)

ידע הציבור ויזהר:

הטיפול התרופתי להפרעת קשב אינו יעיל, אינו בטוח ואינו מוסרי

**ידע הציבור ויזהר:**

**הטיפול התרופתי להפרעת קשב אינו יעיל, אינו בטוח ואינו מוסרי**

יעקב אופיר, הטכניון – מכון טכנולוגי לישראל

פורסם במקור, בתאריך: 30.8.20, באתר [פסיכולוגיה עברית](https://www.hebpsy.net/articles.asp?id=4026)

**תקציר**

מחקרים רבים נערכו על יעילותן ובטיחותן של התרופות הפסיכיאטריות הממריצות (למשל: ריטלין, אדרל וקונצרטה) המיועדות לטיפול בהפרעת קשב אך לעיתים רבות, הממצאים מתוכם מוסתרים מעיניי הציבור. המאמר הנוכחי סוקר באופן ביקורתי למעלה מ-120 מקורות מדעיים קונצנזואליים (סקירות ספרות מקיפות, מחקרי מטא-אנליזה, מחקרי אורך, מחקרים קליניים מבוקרים ותיאורי מקרה) וחושף מסה קריטית של ראיות שמוכיחות שהטיפול התרופתי להפרעת קשב אינו יעיל בטווח הארוך. לא זו בלבד אלא, הוא עלולות להחמיר את הסימפטומים, ליצור חוסר איזון ביוכימי ולגרום לתופעות לוואי חמורות ולנזקים בלתי הפיכים, במוח הצעיר והמתפתח של הילד.

\* אזהרה: השימוש בתרופות פסיכיאטריות עלול ליצור תלות פיזיולוגית ותהליך הגמילה מהן עלול להיות מלווה בתסמינים לא נעימים ואף בסיכון של ממש. מטרת המאמר הנוכחי היא לספק לציבור הרחב מידע מבוסס ואמין על הטיפול התרופתי להפרעת קשב. הוא בשום אופן אינו מהווה המלצה רפואית פרטנית או עידוד לאדם ספציפי, כזה או אחר, להפסיק או להפחית טיפולים תרופתיים, ואין לפרש אותו כך. לכל אדם יש נסיבות, אתגרים ומאפיינים ייחודיים משלו וכל החלטה בדבר הפסקה או הפחתה בתרופות צריכה להיות מלווה בייעוץ רפואי פרטני.

**תוכן עניינים**

**מבוא – מגפת הטיפול התרופתי** ...........................................................................................3

1. פרק ראשון: האם הטיפול התרופתי להפרעת קשב הוא טיפול יעיל בטווח הארוך? ....................6
   1. יעילות הטיפול התרופתי לטווח הקצר היא זמנית, מצומצמת ומפוקפקת.
   2. הטיפול התרופתי אינו יעיל בטווח הארוך (מחקר ה-MTA – מחקר האורך המבוקר של המכון האמריקאי לבריאות הנפש).
   3. הטיפול התרופתי עלול דווקא להחריף את הסימפטומים ולגרום להתדרדרות בלימודים (מחקרי האורך מקנדה ואוסטרליה).
   4. הטיפול התרופתי לא הוכח כ'מגן' מפני סכנות בטווח הארוך (מדיקליזציה, חרחור מחלות ועיוותים מחקריים).
2. פרק שני: עד כמה הטיפול התרופתי להפרעת קשב הוא פוגעני ומסוכן? ................................13
   1. תופעות לוואי מתונות
      1. תנועות גופניות/קוליות לא רצוניות (טיקים)
   2. נזקים חמורים ארוכי טווח
      1. מוות בטרם עת
      2. מערכת הלב וכלי הדם
      3. תופעות פסיכיאטריות חמורות – פסיכוזה ומאניה
3. פרק שלישי: איך הטיפול התרופתי מתבטא בהתנהגות יומיומית? .........................................19
   1. כיבוי התנהגותי, אפאתיות ודיכאון (מתפרשים לעיתים כשיפור התנהגותי בכיתה)
   2. התנהגויות סטריאוטיפיות וכפייתיות (מתפרשות לעיתים כשיפור התנהגותי בכיתה)
4. פרק רביעי: איך הטיפול התרופתי פועל על המוח האנושי? ................................................21
   1. הטיפול התרופתי יוצר חוסר איזון ביוכימי ונזק בלתי הפיך במוח (חוסר האיזון הביוכימי שמיוחס להפרעת קשב הוא מיתוס)
   2. מנגנוני פיצוי והתמכרות לחומרים משני תודעה
5. פרק חמישי: איך הציבור אינו מודע לחוסר היעילות ולסכנות? (הקשרים עם חברות התרופות) ...25

**סיכום וסיפור מקרה מייצג** ...............................................................................................29

ד"ר קית' קונרס, דידה אל הבמה באיטיות. האנשים בקהל נעמדו לכבודו ומחאו כפיים. הם הרגישו כנראה שזו ההזדמנות האחרונה שלהם לכבד את האב המייסד של הפרעת הקשב. הם בטח לא ציפו למה שהוא יאמר עוד רגע בגילוי לב מעל הבמה: "הפרעת קשב היא אסון לאומי בממדים מסוכנים" (שוורץ, 2019). "המספרים גורמים לזה להיראות כמו מגיפה", הוא הוסיף בראיון המשך, "ובכן, זה לא. זה מגוחך. זוהי המצאה המצדיקה את מתן התרופות ברמות חסרות תקדים ובלתי מוצדקות" (Schwarz, 2013).

**מבוא – מגפת הטיפול התרופתי**

ההצהרה הדרמטית של ד"ר קית' קונרס, אורח הכבוד בכנס המומחים להפרעת קשב לשנת 2012, נאמרה בעקבות פרסום הערכות המרכז האמריקאי לבקרה ולמניעת מחלות (CDC) לפיהן שלושה וחצי מיליון ילדים בארה"ב נוטלים תרופות להפרעת קשב (Visser et al., 2014). הזינוק בשיעורי הילדים שאובחנו עם הפרעת קשב מאז כניסתה אל מדריך האבחנות הפסיכיאטרי בשנת 1980, היה בלתי נתפס. שכיחות ההפרעה באוכלוסייה נסקה תוך פחות מארבעים שנה מאחוזים בודדים לאחוזים דו-ספרתיים והביאה עימה עלייה חדה בכמות הילדים שנוטלים תרופות פסיכיאטריות באופן יומיומי (Piper et al., 2018). התרופות הממריצות הפכו להיות "הבחירה הראשונה לטיפול ב-ADHD" (משרד הבריאות, 2020) והביקוש לכדורי הפלא הלך וגבר. אמפטמינים (למשל אדרל), מתאמפטמינים (למשל דסוקסין) וכמובן מתילפנידאט (למשל ריטלין וקונצרטה) נרשמים לרוב הילדים המאובחנים(62%-76%) בכמויות חסרות תקדים (Danielson et al., 2018; Visser et al., 2016) ומדורגים בראש רשימת התרופות הנמכרות ביותר לילדים (Chai et al., 2012; Qato et al., 2018) – קונצרטה חגיגית ורווחית של תרופות יעילות ובטוחות. לכאורה.

"טוב, נו, ככה זה אמריקאים", חלקנו אולי מרחיקים, "תמיד בחיפוש אחרי פתרונות אינסטנט זולים". אבל למספרים אין מנגנוני הדחקה. "זאת פנדמיה", הם צועקים (לצעוק הם יודעים), פנדמיה שהתפשטה ברוב מדינות המערב, כולל בפרובינציה קטנה במזרח התיכון (Hoshen et al., 2016). נתונים שהתפרסמו לאחרונה מתוך רשומות רפואיות של קופת חולים לאומית מציגים מספרים בלתי נתפסים. בישראל 2020, שיעור הילדים שמאובחנים עם הפרעת קשב הוא כ- 20%[[1]](#footnote-1) (Merzon, Manor, et al., 2020) ושיעור הילדים שמקבלים תרופות להפרעת קשב הוא לפחות 8.8%[[2]](#footnote-2) (Merzon, Gutbir, et al., 2020). שיעורים אלו זיכו אותנו במדליית כסף באולימפיאדת הריטלין. זו השנה השלישית ברציפות שאנו מדורגים במקום השני בעולם בצריכת מתילפנידאט (תרשים 1) (International Narcotics Control Board, 2018). לשירת ההמנון, הקהל יעבור לדום. "אוי נו, די כבר עם הדמגוגיה הזאת", חלקנו אולי מנסים לבטל, "וכי מה רע שמדינת ישראל מצליחה להעניק טיפול תרופתי יעיל ובטוח לכל כך הרבה ילדים"? על כך בדיוק, המאמר שלפניכם.



תרשים 1 – מתילפנידאט: שיעורי צריכה ב-20 המדינות שבהן דווחו השיעורים הגבוהים ביותר בשנת 2018, בהשוואה לשנים 2016 ו-2017. (International Narcotics Control Board, 2018)

המאמר נפתח במובן מאליו. התרופות הפסיכיאטריות הממריצות המיועדות לטיפול בהפרעת קשב, אינן תוסף מזון חביב. הן מוגדרות כחומרים משני תודעה והן אסורות בפקודת הסמים המסוכנים. בדיוק כמו שאר הסמים הפסיכו-אקטיביים, שמשפיעים על מערכת העצבים המרכזית, גם התרופות להפרעת קשב, מצליחות לחדור את חומת המגן של המוח (Blood-brain barrier) ולגרום לשינויים ביוכימיים במוח, כלומר, באותו איבר מופלא שהופך אותנו למי שאנחנו.

בהעדר שוני מהותי בין התרופות לבין הסמים המסוכנים, הנחת המוצא היא שטיפול תרופתי יומיומי עלול לגרום להתמכרות פיזיולוגית, תופעות לוואי חמורות ונזקים בלתי הפיכים בטווח הארוך. על מנת לבטל או למזער את ההנחה הזאת, עלינו לבחון ברצינות את שלוש השאלות הבאות: האם הפרעת קשב היא 'ישות אמיתית', כלומר פגם מוחי כרוני שעומד בקריטריונים המדעיים של אבחנה פסיכיאטרית? האם הטיפול התרופתי להפרעת קשב הוא יעיל לטווח ארוך? ועד כמה הטיפול התרופתי הוא פוגעני ומסוכן?

במאמרים קודמים שלי דנתי באריכות בשאלה הראשונה, האם הפרעת קשב היא הפרעה אמיתית, והתשובה בעיניי בקצרה היא: לא. מדובר במקבץ של התנהגויות נורמאליות שמופיעות אצל מיליוני ילדים ברחבי העולם, לרוב במסגרת בית הספר, ללא ביסוס נוירו-ביולוגי וללא תוקף מבחין ולפיכך אין הצדקה מדעית לתייג אותן כהפרעה פסיכיאטרית ובטח שלא 'לטפל' בהן באמצעות תרופות פסיכיאטריות (אופיר, 2020). אך בתוך עמי אני חי ואינני יכול להתעלם מכך שעמדתי בסוגיה זו טרם התקבלה על רוב עמיתיי. אשר על כן, במאמר הנוכחי, אתייחס לשתי השאלות הנוספות, שאלת היעילות (פרק 1) ושאלת הבטיחות (פרק 2) של הטיפול התרופתי להפרעת קשב. לאחר מכן אתאר כיצד הטיפול התרופתי משפיע על ההתנהגות היומיומית של הילד (פרק 3) ומהו האופן בו הטיפול התרופתי משפיע על המוח האנושי (פרק 4). לבסוף, אתהה, יחד איתכם, איך זה שרובנו איננו מודעים למידע העצום והמטריד שקיים לגבי ההשפעות ארוכות הטווח של התרופות להפרעת קשב (פרק 5). בסיום המאמר אתרגם עבור הקורא תיאור מקרה מייצג ואשזור את התשובות לכל אחת מהשאלות הללו לכדי נרטיב אחיד (פרק הסיכום) ממנו ישתמע באופן ברור: לא זו בלבד שהטיפול התרופתי להפרעת קשב אינו יעיל לטווח הארוך, אלא שאופן פעולתו על המוח המתפתח של הילד עלול להחמיר את הסימפטומים של ההפרעה ולגרום לנזקים גופניים ונפשיים חמורים בטווח הארוך.

רגע לפני שנצא לדרך, חשוב לי להניח כאן אזהרת מסע. המידע על הטיפול התרופתי שיובא להלן, אינו קל לעיכול. יתכן שהוא יגרום לחלקכם לזוע באי נוחות בכיסא, לתחושת כווץ' בבטן ואולי אף להתנגדות או לכעס. אם במקרה אתם חשים משהו מהתחושות הללו, אנא סלחו לי. אינני מבקש להפחיד או לעורר פרובוקציה. כל מטרתי היא להביא לידיעתכם, הורים, מורים, רופאים ומטפלים, את המידע שהצטבר לאורך השנים על הטיפול התרופתי – מידע שמוסתר מאיתנו, בכוונת מכוון (פרק 5). אם יש משהו חשוב שלמדנו ממשבר הקורונה זה עד כמה חשובות שקיפות ואמינות במידע הקשור בבריאות הציבור. אני מאמין שרק כאשר תהיה בידינו תמונה מהימנה ובלתי מוטה על הטיפול התרופתי נוכל לקבל את ההחלטה הנכונה ביותר עבור ילדינו.

לאור המורכבות והרגישות של נושא המאמר, אבסס את תשובתי המלאה לשאלות שהנחתי בפסקה הקודמת על למעלה מ-120 מקורות מדעיים (כולל מספר רב של מקורות של חוקרים שתומכים בטיפול התרופתי). השתדלתי לפשט ולהנגיש את המידע הרב והמורכב כמיטב יכולתי, אך עלי להכין את הקורא למסע אקדמי למיטיבי לכת. רובם המוחלט של המקורות המצוטטים במאמר התפרסמו בכתבי עת אקדמיים מובילים וקונצנזואליים. לא מדובר בתיאוריות קונספירציה משולי האינטרנט אלא בסקירות ספרות מקיפות, ניסויים קליניים, מחקרי אורך גדולים ותיאורי מקרה. חומרים אלו נגישים לרוב, לכל מי שיש בידו הרשאה אוניברסיטאית סטנדרטית וניתן גם לקבל אותם ישירות ממני, בכפוף לשמירה על כללי זכויות היוצרים המקובלים.

1. **פרק ראשון – האם הטיפול התרופתי להפרעת קשב הוא טיפול יעיל בטווח הארוך?**

"אם כל כך הרבה ילדים מקבלים תרופות להפרעת קשב, אז הן בטח הוכחו אינספור פעמים כתרופות יעילות!" את המשפט הזה שמעתי לא מעט פעמים מאז שפרסמתי את עמדתי על הפרעת קשב. הופתעתי מכך שרבים בציבור אינם מודעים לעובדות שידועות היטב למדענים העוסקים בהשפעות הטיפול התרופתי, כולל לאלו שתומכים בו: לא זו בלבד שהתרופות אינן יעילות לטווח הארוך, הן עלולות להחמיר את הסימפטומים של הפרעת הקשב. והנה התשובה המלאה.

* 1. **יעילות הטיפול התרופתי לטווח הקצר היא זמנית, מצומצמת ומפוקפקת.**

הרוב המכריע של מחקרי ההשוואה ומחקרי האורך המבוקרים על יעילות הטיפול התרופתי נערכו במשך שבועות בודדים (14-49 ימים). ממחקרים אלו, למדנו כי ניתן לראות שיפור בסימפטומים של הפרעת הקשב כמו גם בהתנהגות ובביצועים לימודיים למשך תקופה קצרה. עם זאת, סקירת ספרות ומטא-אנליזה של ארגון ה-Cochrane גילתה שהשיפור הסימפטומטי הוא שיפור זמני, מינורי ומפוקפק (Storebø et al., 2015).

אם אינכם מכירים את ארגון ה-Cochrane אז זה הזמן, בייחוד בימים אלו של אי-ודאות רפואית-מדעית. ארגון ה-Cochrane מורכב ממדענים ואנשי מקצוע מתחום הבריאות מ-130 מדינות, שלקחו על עצמם לערוך מחקרים איכותיים ובלתי מוטים, במטרה לאפשר לאנשים לקבל החלטות רפואיות על סמך מידע אמין שאינו נגוע בניגודי עניינים. יש להודות שאפילו הם לא תמיד מצליחים לעמוד בלחצים של חברות התרופות, אך לפרסומים שלהם יש ערך מדעי ייחודי. ובחזרה אלינו, בסקירה ומטא-אנליזה שביצעו בארגון ה-Cochrane נחשף, שמורים בבתי ספר אכן נוטים לדווח על שיפור התנהגותי וסימפטומטי בקרב ילדים שנטלו תרופות להפרעת קשב, אך גם שלשיפור המדובר יש מעט מאוד משמעות קלינית עבור הילד עצמו (Storebø et al., 2015).

מוגבלותו של השיפור שנמצא בסקירה של ה-Cochrane מתכתבת עם ממצא ותיק של פרופ' ראסל בארקלי, מאדריכלי הפרעת הקשב, שדיווח בצעירותו על כך שעיקר ההשפעה של התרופות הוא על התנהלות הילד ההיפראקטיבי בכיתה (class management). התרופות הפכו את הילד להיות צייתן ו"רגוע" יותר (להרחבה ראו בפרק 3) אך לא שיפרו את הביצועים הלימודיים שלו (Barkley & Cunningham, 1978). במילים אחרות, ההשפעה המרכזית המסתמנת של התרופות אינה בהקלת תסמינים מציקים של תופעה נוירו-התפתחותית הקרויה הפרעת קשב וריכוז כי אם בהקלה על תסמינים של תופעה חברתית-תרבותית הקרויה: הפרעת בית-ספר ושיעור.

כיצד, אם כן, ניתן להסביר את השיפור הלימודי עליו מדווחים גורמים רבים בשטח? מקורו של השיפור הנצפה בשטח (ולא במחקרים מוקפדים) הוא ככל הנראה בשלושה גורמים: ראשית, בתחילת השימוש בתרופות ישנו לעיתים רגע אופורי. התרופות להפרעת קשב אינן שונות במהותן מסמים ממריצים עוצמתיים אחרים והשפעתן הראשונית יכולה להיות דרמטית. הילד מרגיש לרגע שהוא מסוגל לבצע משימות שנראו לו עד כה בלתי אפשריות, המחנכת מתפעלת מהשינוי הפלאי וממהרת להתקשר להורים לספר על הנס ("אין, אין, זה לא להאמין, זה פשוט ילד אחר") וההורים, סוף סוף, מרגישים גאווה והקלה. התחושה הזו, כאילו סוף סוף נפתח הפקק, נפתרה הבעיה והתגלה הפוטנציאל האמיתי של הילד היא תחושה עוצמתית ומרגשת – אבל באותה מידה גם מסוכנת, מפני שהיא ממכרת (מבחינה פסיכולוגית) ומשכיחה את העובדה שמדובר ב"ילד אחר" שנמצא תחת השפעת חומרים ממריצים. השפעת החומרים הללו מתפוגגת, כידוע, תוך 4-12 שעות (Wolraich & Doffing, 2004), מייצרת אפקט ריבאונד של התגברות הסימפטומים (ראו להלן בסעיף 1.3) ומפעילה מנגנוני פיצוי שמפחיתים את עוצמת השינוי (ראו בסעיף 4.2). כעת הילד נאלץ לחזור וליטול את התרופה שוב ושוב, על מנת להשיג את אותו אפקט פלאי ומרגש שהושג בפעמים הראשונות, אך לאורך זמן אפקט זה לרוב מבושש לבוא (ראו בסעיף 1.2).

שנית, בדומה לתרופות רבות אחרות, גם התרופות להפרעת קשב מאופיינות בתגובת פלסבו – שיפור בסימפטומים שאינו נובע מהחומר הפעיל בתרופה, כי אם מהציפייה לשיפור או ההתניה שנוצרה בפעמים הראשונות של נטילתה. תגובת הפלסבו היא כה משמעותית, עד שהיא מסוגלת לשפר את ביצועיו של אדם במבחני קשב ממוחשבים אובייקטיביים כמו מבחן TOVA (Rotem et al., 2020) ולהפחית במידה ניכרת (27.6% improvement) את עוצמת הסימפטומים המדווחים במדדי דיווח עצמי כמו סולם הדירוג של קונרס (Ben-Sheetrit et al., 2020). בשטח, אם כן, ניתן בקלות להתבלבל בין תגובת הפלסבו לתגובה לחומר הפעיל בתרופה, ובדיוק בגלל זה נולד המחקר האקראי המבוקר. פעמים רבות, המחקר האקראי המבוקר מצביע על שיפור בעקבות נטילת התרופה, אך שיפור דומה או חלקי מופיע גם בקבוצת הביקורת שנטלה תרופת דמה.

שלישית, במחקר השוואתי לאורך זמן, ישנו לרוב שיפור טבעי בסימפטומים המשויכים להפרעת קשב, שאינו קשור לטיפול. שיפור זה מתרחש גם בקבוצת הניסוי וגם בקבוצת הביקורת כתוצאה מתופעה הקרויה רגרסיה לממוצע, ובעיקר כתוצאה מכך שהילד פשוט מתבגר. במשך כל החיים, ובייחוד בשנות הילדות וההתבגרות, המוח האנושי מתפתח, מתאים ומשפר את עצמו אל מול הצרכים המשתנים במציאות (Doidge, 2007; Rubin, 2009). גם המאמינים בקיומה של ההפרעה מודעים לכך שבמקרים רבים, מקורן של התנהגויות הפרעת הקשב אינו בתכונה אורגנית (הפרעה נוירו-התפתחותית) אלא בשלב ההתפתחותי שבו נמצא הילד. אחרת, כיצד ניתן להסביר את התופעה שמתרחשת ברוב מדינות העולם המערבי, כולל בישראל, שבה ישנה כמות גדולה יותר של אבחונים וטיפולים בקרב ילדים שגילם צעיר יותר מרוב חבריהם לכיתה (Evans et al., 2010; Halldner et al., 2014; Hoshen et al., 2016)? במילים אחרות, חוסר הבשלות הגילאית מתורגם על ידי המורה והרופא כהפרעת קשב.

מאחר שלכל ילד יש את קצב ההתפתחות שלו, כמו גם את החוזקות והחולשות הנוירו-פסיכולוגיות הייחודיות שלו (Armstrong, 2011; McGee, 2012), כל עוד אין עדות לפגיעה מוחית נרחבת כמו מוגבלות שכלית, יש סיבה טובה להניח שהילד עוד ירכוש מיומנויות קוגניטיביות רבות. ההתפתחויות המוחיות שמתרחשות במהלך הילדות וגיל ההתבגרות הן עצומות – ההתנהגויות ההיפראקטיביות מתמתנות והתפקודים הקוגניטיביים-ניהוליים משתכללים (Gathercole, 1999), בייחוד בסביבה אוהבת ותומכת. מתוך תפיסה זו אפשר להבין כיצד מאובחנים רבים 'מחלימים' כאשר הם מגיעים לבגרות (American Psychiatric Association, 2013) וכיצד גם מי שטוען שישנם מאפיינים מוחיים ייחודים לילדים עם הפרעת קשב נאלץ להודות שהם נעלמים בגיל ההתבגרות ובבגרות (Hoogman et al., 2017; Hoogman et al., 2019). במאמר מוסגר נזכיר, שכמובן שלחלקנו קשה יותר להתארגן או להתמיד במשימות גם בבגרות, אך אין בתכונות אלו כשלעצמן כדי להצדיק מתן אבחנה פסיכיאטרית וטיפול תרופתי (אופיר, 2020). לאור כל זאת, כאשר אנו מבקשים לבחון את יעילותן של התרופות הממריצות איננו יכולים להסתפק בהדגמה של שיפור כלשהו בעקבות נטילתה, מפני ששיפור צפוי גם (ובעיקר) בהתפתחות הטבעית. זאת אחת הסיבות מדוע חשוב לערוך מחקרים מבוקרים עם קבוצת ביקורת – להוכיח שהשיפור הנצפה בקבוצת הניסוי הוא גבוה יותר באופן מובהק מהשיפור הטבעי שמתרחש עם ההתבגרות.

ובכל זאת, ישנם כמובן לא מעט מחקרים שהצליחו להוכיח שיפור כלשהו בטווח הקצר בקבוצת הניסוי לעומת קבוצת הפלסבו, אחרת לא היינו נכנסים אל המבוך התרופתי הזה מלכתחילה. אך כאמור, סקירת ה-Cochrane מלמדת כי מדובר לרוב בשיפור מינורי. זאת ועוד, אפילו השיפור המינורי מבוסס כנראה על דיווחים שנופחו באופן מלאכותי, שלא לומר זדוני (להרחבה ראו בפרק 5). על פי עורכי הסקירה, רובם המוחלט של המחקרים שנסקרו היו באיכות מדעית ירודה ובסיכון גבוה להטיה של הערכת יתר של יתרונות התרופה והערכת חסר של סכנותיה. לפיכך, עלינו להתייחס לשיפור (המינורי) המדווח בהם בספקנות ובזהירות רבה (Storebø et al., 2015).

* 1. **הטיפול התרופתי אינו יעיל בטווח הארוך (מחקר ה-MTA – מחקר האורך המבוקר של המכון האמריקאי לבריאות הנפש).**

אך גם אם ישנו שיפור כלשהו בטווח הקצר, מה קורה כאשר הילד מפסיק ליטול את התרופה? האם השיפור נותן את אותותיו גם בהמשך? לחלופין, מה קורה כאשר הילד מתמיד בנטילת התרופה לאורך זמן כדי להתמודד עם המגבלות היומיומיות שמציבה בפניו הפרעת הקשב? הרי מדובר לכאורה בפגם מוחי כרוני (Biederman & Spencer, 1999) שמשפיע על כל מישורי החיים ונמשך גם בבגרות (Kooij et al., 2019). לשאלות אלו, לצערי, אין תשובה מרגיעה.

אפילו התומכים ביעילות הטיפול התרופתי מקפידים להסתייג ולהזכיר שבארבעים השנים שחלפו מאז שהפרעת הקשב נכנסה אל מדריך האבחנות הפסיכיאטרי (בשנת 1980), טרם הצטברו עדויות משכנעות שהטיפול התרופתי יעיל לטווח הארוך (e.g., Chang et al., 2019). במשך כל השנים מאז המצאתה של ההפרעה, רופאים וחוקרים ידעו כמובן על היעדרו של הביסוס המדעי לשימוש בתרופות, ובשנת 1992 החליטו במכון הלאומי האמריקאי לבריאות הנפש (NIMH) לעשות מעשה. מנהלי המכון ייסדו מחקר אורך אקראי ומבוקר (RCT) במטרה לסתום את הגולל על הוויכוח, ולהוכיח את יעילות הטיפול התרופתי לטווח הארוך, אחת ולתמיד. מחקר זה נקרא The Multimodal Treatment of ADHD Study, או בקיצור מחקר ה-MTA, ועד היום הוא נחשב למחקר האיכותי ביותר שנערך בנושא הזה.

הפרסום הראשון של תוצאות מחקר ה-MTA, 14 חודשים מיום תחילתו, נתן את האות לתחילת החגיגות. הטיפול התרופתי, כך הסתמן, הוא טיפול כה מוצלח בהפחתת סימפטומים של הפרעת קשב עד כי אין אפילו צורך בהתערבות נוספת כמו טיפול התנהגותי, ששולב בנוסף לטיפול התרופתי באחת מקבוצות המחקר (The MTA Cooperative Group, 1999). אך החגיגות היו רבות מדי ומוקדמות מדי. כעבור שלוש שנים מתחילת המחקר, העסק התחיל להסתבך. בטווח הארוך, בין שנתיים לשלוש, הטיפול התרופתי נמצא, במילותיהם של החוקרים, כ"גורם מנבא מובהק, לא של תוצאות חיוביות אלא של התדרדרות... במילים אחרות, למשתתפים שנטלו טיפול תרופתי היו יותר סימפטומים של הפרעת קשב לעומת משתתפים שלא נטלו את הטיפול התרופתי" (Jensen et al., 2007). מי שחתם על המסקנה הזו הוא ד"ר פיטר ג'נסן, פרופ' לפסיכיאטריה של הילד שעמד בראש מחקר ה-MTA וחתם ככותב ראשון גם על המסקנות הקודמות שהתקבלו לאחר 14 חודשים.

ככל שעבר זמן רב יותר, כך התנפצו ציפיותיהם של הרופאים והחוקרים. כעבור שש שנים ושמונה שנים, לא היה לתרופות שום יתרון על פני קבוצת הביקורת, לא בהפחתת סימפטומים של הפרעת קשב, לא בשיפור בביצועים אקדמיים (Molina et al., 2009), ובטח שלא בהפחתת סימפטומים של ההפרעה בבגרות (Swanson et al., 2017). ממצאים דומים עלו גם במטא-אנליזה עדכנית של חוקרים שידועים בתמיכתם בטיפול התרופתי (להרחבה ראו בפרק 1.4) (Boland et al., 2020). האפקט הכללי שחושב מתוך מספר מחקרים שבדקו את השפעות הטיפול התרופתי על ביצועים אקדמיים (כמשתנה רציף) היה ניטרלי – כלומר, לא הצביע על יתרון כלשהו לטיפול התרופתי.

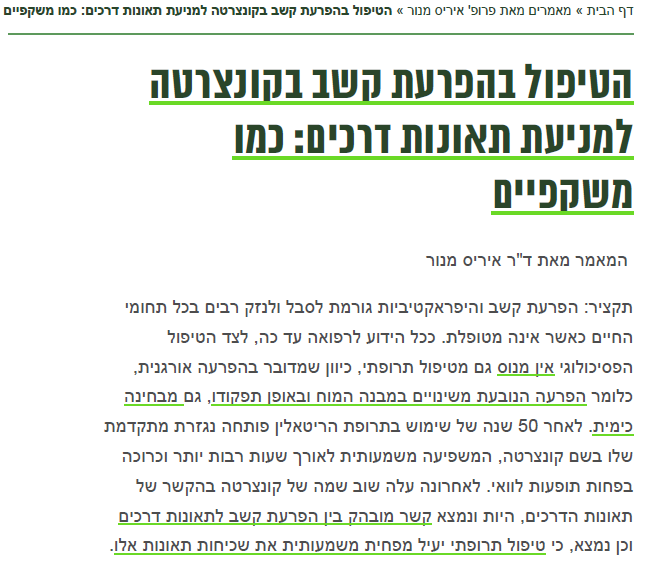
* 1. **הטיפול התרופתי עלול דווקא להחריף את הסימפטומים ולגרום להתדרדרות בלימודים (מחקרי האורך מקנדה ואוסטרליה).**

לא זו בלבד שמחקר ה-MTA לא מצא כל יתרונות לטיפול התרופתי, אלא שלאחר שש שנים מתחילת המחקר נמצא מתאם חיובי בין שימוש בתרופות לבין סימפטומים של הפרעת קשב והפרעת התנהגות ופגיעה בתפקוד באופן כללי (Molina et al., 2009). כלומר, מסקנת המחקר האיכותי ביותר שנערך על הטיפול התרופתי לאחר שש שנים הייתה שככל שילדים משתמשים בתרופות להפרעת קשב כך ישנה החמרה בסימפטומים ובתפקוד לאורך זמן!

מסקנות דומות התקבלו גם ממחקרי אורך פרוספקטיביים שנערכו בקנדה ובאוסטרליה. מחקר נטורליסטי שנערך במחוז קוויבק גילה התדרדרות בביצועים לימודיים, כולל ירידה בציונים במתמטיקה, בעקבות שינוי מדיניות מלאכותי שהביא לזינוק בשימוש בטיפול התרופתי (Currie et al., 2014). מחקר אחר שנערך במערב אוסטרליה ונקרא Raine Study גילה שהטיפול התרופתי הגביר את הסיכון שהילד יחווה כישלונות ויסבול מירידה בביצועים בביה"ס (Whitely, 2012). אם תרצו, ניתן לראות בכך עדות ראשונית לכך שהתרופות מייצרות תופעות דמויות הפרעת קשב (בפרק 4, אפרט על המנגנון הפוטנציאלי).

* 1. **הטיפול התרופתי לא הוכח כ'מגן' מפני סכנות בטווח הארוך (מדיקליזציה, חרחור מחלות, ועיוותים מחקריים).**

בצוק העיתים, לאור יעילותו המוגבלת והמפוקפקת של הטיפול התרופתי בשיפור ה'סימפטומים' של ההפרעה, ישנם מי שטוענים שלתרופות יש מטרות ראויות ארוכות טווח – להגן מפני סכנות עתידיות שעלולות להיות מנת חלקם של המאובחנים עם הפרעת הקשב.



אילוסטרציה מתוך מאמר שפורסם באתר אינטרנט של מרכז פרטי לאבחון ולטיפול בהפרעות קשב [קישור [בלינק כאן](http://www.anigma.co.il/%D7%94%D7%98%D7%99%D7%A4%D7%95%D7%9C-%D7%91%D7%94%D7%A4%D7%A8%D7%A2%D7%AA-%D7%A7%D7%A9%D7%91-%D7%91%D7%A7%D7%95%D7%A0%D7%A6%D7%A8%D7%98%D7%94-%D7%9C%D7%9E%D7%A0%D7%99%D7%A2%D7%AA-%D7%AA%D7%90%D7%95), נדלה לאחרונה בתאריך 24.8.20]

כפי שניתן לראות באילוסטרציה שבתמונה, טענת ההגנה מפני סכנות עתידיות מורכבת משלושה חלקים. החלק הראשון מזכיר לקורא שהפרעת קשב היא הפרעה אורגנית ש"נובעת משינויים במבנה המוח ובאופן תפקודו, גם מבחינה כימית", החלק השני מתריע שההפרעה מגבירה סיכונים עתידיים, כמו למשל תאונות דרכים והחלק השלישי מציג ממצאים מדעיים לפיהם "טיפול תרופתי יעיל מפחית משמעותית" את הסיכון. בהינתן ששלושת החלקים הללו מתקיימים, המסקנה היא ש"אין מנוס גם מטיפול תרופתי", בדיוק "כמו משקפיים". מסקנה זו מלווה לעיתים בהמלצה סמויה או גלויה על מותג תרופות ספציפי כלשהו, שכמובן עולה ביתרונותיו על פני התרופה הוותיקה שתוקף הפטנט שלה פג.

לכאורה מדובר באסטרטגיה הגונה שמבוססת על מחקר מדעי. מסקנות מתוך סקירת ספרות ומטא-אנליזה עדכנית מלמדות כי התרופות להפרעת קשב מסוגלות להגן מפני רשימה של סיכונים הקשורים עם הפרעת קשב (Boland et al., 2020). בין השאר, התרופות נמצאו כמגנות מפני פציעות ותאונות (Chen et al., 2017), עבריינות (Mohr-Jensen et al., 2019), שימוש בסמים (Chang et al., 2014) ואובדנות (Liang et al., 2018). הן אפילו מסוגלות להגן, כך למדנו ממש עכשיו, מפני הידבקות בנגיף הקורונה (Merzon, Manor, et al., 2020).

אך האם מדובר בתמונה מדעית מדויקת? במאמר קודם שעסק בתוקף המדעי של הפרעת הקשב (אופיר, 2020), מניתי סדרה של כשלים מתודולוגיים ורעיוניים שמפריכים את שני החלקים הראשונים של הטענה. לחלק הראשון כאילו מדובר בהפרעה כרונית ש"נובעת משינויים במבנה המוח ובאופן תפקודו, גם מבחינה כימית" אין בסיס מדעי מוצק. להיפך, יש עדויות רבות שסותרות את התפיסה הזו ופסיכיאטרים מובילים, בלב הקונצנזוס המדעי, מתנערים כיום מהמיתוס לפיו ילדים עם הפרעת קשב סובלים מחוסר איזון ביוכימי במוח (להרחבה, ראו בסעיף 4.1). השוואת הטיפול התרופתי למשקפיים, אם כן, היא השוואה שגויה מיסודה, פשוט משום שלא ניתן לדמות הפרעות פסיכיאטריות בעלות תוקף מדעי ירוד למחלות או לליקויים פיזיולוגיים.

בדומה לכך, גם החלק השני בטענה, כאילו הפרעת קשב היא הפרעה מסוכנת, רחוק מהמציאות. כמובן שישנה אפשרות שילדים הרפתקניים, סקרניים ולא הכי צייתנים, ייקחו חלק בפעילויות מסעירות שיחשפו אותם לסיכונים מסוימים (Pollak et al., 2020), אך מכאן ועד הטענה כאילו הפרעת קשב היא מצב סיכוני, ולפיכך "אין מנוס" מטיפול תרופתי יומיומי, יש מרחק רב. הסכנות החמורות ההיפותטיות אינן חלק מהגדרת הפרעת הקשב (American Psychiatric Association, 2013). הן גם לא מאפיינות ילדים צעירים ולמיטב ידיעתי הן מעולם לא שויכו להפרעת קשב בקשר סיבתי ישיר. להיפך, ישנם מחקרים שאתגרו את הקשר המתאמי בין ההפרעה לבין הסכנות. כך למשל, מחקר מטא-אנליזה לא מצא עדות לכך שנהגים עם הפרעת קשב נוהגים יותר בחוסר זהירות או תחת השפעת אלכוהול לעומת נהגים אחרים (Vaa, 2014). למעשה, מטא-אנליזה זו הפריכה את הטענה המוכרת כאילו הסיכוי של נהגים עם הפרעת קשב להיקלע לתאונת דרכים הוא פי ארבעה מהסיכוי של נהגים ללא הפרעת קשב (Barkley et al., 1993). בקיצור, לא כדאי למהר להאמין לטענה כאילו הפרעת קשב היא מצב סיכוני שדורש טיפול תרופתי יומיומי. להיפך, סביר הרבה יותר שאנו עדים לשתי תופעות מוכרות מעולם הרפואה המודרני: מדיקליזציה ו"חרחור מחלות". בשלב הראשון, שלב המדיקליזציה, התנהגויות בכיתה או ביצועים אקדמיים שאינם עומדים ברף מלאכותי כלשהו מתויגות כמצב נוירו-פסיכיאטרי שדורש התערבות רפואית (Maturo, 2013; Searight & McLaren, 1998). בשלב השני, שלב "חרחור המחלה", חברות תרופות ובאי כוחן מגזימים באופן מלאכותי את שכיחותו, חומרתו ומסוכנותו של אותו מצב רפואי (Blasco-Fontecilla, 2014; Wolinsky, 2005), מתוך תקווה להגדיל את שיעורי המכירות של התרופה שברשותם (להרחבה ראו בפרק 5).

אבל גם אם נקבל את הטענה שילדים אנרגטיים או מוסחים אכן נמצאים בסיכון רב יותר, עדיין נותרנו עם החלק השלישי בטענה, לפיו טיפול תרופתי מסוגל למתן את אותו סיכון. על פי העלון לצרכן שמצורף לטיפול התרופתי הנפוץ, "יתכן והרופא יורה על הפסקת נטילת ריטלין בפרקי זמן מסוימים (למשל בסופי שבוע, או בחופשות בית הספר או בחופשות ארוכות)". כלומר, גם לפי המשווקים של התרופה, לא מדובר בסוג של 'משקפיים' שדרושים להתנהלות יומיומית, ברוב הזמנים וברוב הסיטואציות. מדובר ב"מחלה עונתית" שכנראה לא מחייבת טיפול מציל חיים בזמנים שבהם אין לימודים (אופיר, 2020). ובשונה ממשקפיים, התרופות עלולות לגרום לתופעות לוואי חמורות ולנזקים ארוכי טווח (ראו בפרקים 2, 3, ו 4).

למרבה המזל (בעיניי), נדמה כי רוב הציבור אינו "קונה" את הממצאים העולים ממחקרי חרחור המחלה. רוב המשתמשים בתרופות להפרעת קשב בוחרים ליטול את התרופות בהקשרים לימודיים בלבד והורים רבים נמנעים מלתת אותן לילדיהם בזמנים בהם בית הספר סגור (Ophir, in-preparation). ההורים אמנם פועלים מתוך אינטואיציה, אך במקרה הזה, יש לאינטואיציה על מה להיסמך. פעמים רבות מדי מחקרי התרופות מגזימים ביעילותן באופן מוטה וחסר ביסוס (Storebø et al., 2018), כנראה בהשפעתן של חברות התרופות (Whitaker & Cosgrove, 2015). כך למשל, בתקציר המטא-אנליזה העדכנית שהוזכרה לעיל (Boland et al., 2020), בה ארבעה כותבים נמצאו בקשרים עם חברות תרופות (כך על פי הצהרתם שלהם), החוקרים מסכמים שהממצאים מלמדים שהטיפול התרופתי להפרעת קשב קשור עם הפחתה בסיכון של מגוון נזקים הקשורים בהפרעה. אולם כאשר מעיינים בפרק התוצאות של המחקר, התמונה שונה לגמרי (Ophir & Shir-Raz, 2020). האפקטים המגנים (protective effects) של התרופות מפני רוב הסכנות, שכללו אובדנות, פגיעות ראש, שימוש בסמים ועבריינות, נסמכו על שני מחקרים בלבד (בכל אחת מהסכנות) **ולא** נמצאו מובהקים. האפקט המגן היחיד שנמצא מובהק היה לגבי תאונות ופציעות, אך הוא אופיין בהטרוגניות רבה מדי, שמקשה על היכולת של החוקר לפרש את משמעות הממצא. לתופעה זו, בה נערך מסגור חיובי של התוצאות באופן שאינו הולם את הממצאים עצמם, קוראים באקדמית מדוברת: "ספין" (Boutron & Ravaud, 2018).

ספינים ועיוותים דומים בניתוח ובפירוש של ממצאים התגלו גם במאמר המטריד שהתפרסם זה עתה, לפיו הפרעת קשב עלולה להגביר את הסיכון להידבק בנגיף הקורונה בעוד שתרופות ממריצות מסוגלות למתן את הסיכון (Merzon, Manor, et al., 2020). במאמר זה לכותבים דווקא אין קשרים עם חברות התרופות (כך על פי הצהרתם), אך הוא רווי בעיות שאינן מאפשרות לסמוך על מסקנותיו. חוקרת הסיכונים במדעי הרפואה, ד"ר יפה שיר רז, ואנוכי, ערכנו בדיקה יסודית של המחקר (Ophir & Shir-Raz, 2020). אמנם, לא הצלחנו לקבל מהחוקרים גישה למערך הנתונים עליו הם התבססו, אך יכולנו להשוות את המידע שהופיע במאמר לנתונים שהובאו בשני מאמרים נוספים שפורסמו יום אחד בלבד אחריו, על ידי אותו מחבר ראשון (מאמר אחד על אותו מסד נתונים ממש ומאמר אחר באותו כתב עת). בבדיקה זו גילינו שהמחקר על הפרעת קשב ומחלת הקורונה סובל מלפחות שבע מניפולציות וספינים שנועדו (גם אם לא במודע או במכוון) להשיג תוצאות רצויות, ואולי גם להמשיך ולחרחר את חומרתה של המחלה (להרחבה על העיוותים שהתגלו במחקר זה, ראו בפרק 5).

כאן חשוב להזכיר שגם אם ישנם מחקרים ראויים יותר, שלא נקטו במניפולציות מתודולוגיות ולא מִסגרו בצורה לא הוגנת את הממצאים, רובם נשענים, כאמור, על ניסויים לא מבוקרים שלא מאפשרים להסיק מהם מסקנות חותכות. לעומת זאת, כאשר בוחנים את התרופות במחקר מבוקר, כפי שערכו במחקר ה-MTA, מתברר שהתרופות לא מגנות מפני סכנות כמו שימוש בסמים או מעשי עבריינות (Molina et al., 2013; Swanson et al., 2008). לא זו בלבד שאין הוכחות משכנעות לכך שהתרופות מגנות מפני סכנות עתידיות, אלא שיש כמויות של עדויות הפוכות, שהתרופות מסכנות את המשתמש בהן באופן ממשי, כפי שנראה בפרק הבא.

1. **פרק שני – עד כמה הטיפול התרופתי להפרעת קשב הוא פוגעני ומסוכן?**

חשבתם לרגע מדוע, מלבד אותו מחקר MTA, אין בידינו מחקרים איכותיים נוספים על יעילות הטיפול התרופתי לטווח ארוך? מחקרים כאלו אמנם יכולים להיות יקרים ולא פשוטים לביצוע, אך עבור חברות התרופות מדובר בהשקעה משתלמת במיוחד; שהרי, מחקר שיוכיח שתרופה מסוימת שניטלת בילדות משפיעה לחיוב לאורך החיים, עתיד להכפיל את הרווחים ממנה עשרות מונים. תשובה ראשונה לשאלה זו היא שככל הנראה, כפי שראינו לעיל, מחקרי האורך לא מניבים את התוצאות הרצויות (לחברות התרופות שמשתתפות לרוב במימונם). אך תשובה אפשרית ומדאיגה יותר היא, שמחקרים כאלו עלולים לחשוף שישנה כמות נבדקים גדולה שלא עומדת בסבל הכרוך בתופעות הלוואי של התרופות ונושרת מוקדם מהניסוי (Storebø et al., 2018). במילים אחרות, מחקרים מבוקרים ואקראיים שיתבצעו לאורך זמן, עלולים לחשוף סכנות ונזקים פרמננטיים, שיהיה קשה מאוד למזער או לפטור כלאחר יד.

ניקח למשל את מחקר ה-MTA. מלבד ההתדרדרות בלימודים וההחמרה בסימפטומים, התברר כי ישנה פגיעה בגדילה הטבעית של הילד. ילדים שהתמידו לקחת את התרופות בילדות הפסידו בממוצע כחמישה סנטימטרים של גובה בבגרות (Swanson et al., 2008; Swanson et al., 2017). תופעה זו מתועדת היטב בספרות (Storebø et al., 2018), וגם התומכים בטיפול התרופתי אינם מתעלמים ממנה (Faraone et al., 2008; Vitiello, 2001). האסטרטגיה השיווקית הנפוצה היא, אם כן, לנסות ולמזער זאת כתופעת לוואי 'לא נורא חמורה'. אך האם נכון לראות בה 'תופעת לוואי לא חמורה'? הרי מה משמעות הפגיעה בצמיחה לגובה? בין אם מדובר בדיכוי יומיומי של התיאבון ובין אם מדובר בפגיעה אקוטית ומתמשכת בהורמון הגדילה (Aarskog et al., 1977; Faraone et al., 2008), כיצד ניתן לקבוע שמדובר בנזק אסתטי בלבד ולא בהאטה של תהליכי גדילה, על כל המשתמע מכך, כולל גם האטה בהתפתחות המוח עצמו? מי יודע, לאן הילד מסוגל היה להגיע ללא התרופה?

ולמי מאיתנו שעדיין תופס את הפגיעה בגדילה כמחיר התפתחותי סביר, הבה נתחקה אחר מקצת מעשרות תופעות הלוואי והנזקים האחרים של התרופות. ודאי שמתם לב שאת כותרת הפרק הזה, שעוסק בסכנות הטיפול התרופתי, בחרתי לפתוח בביטוי 'עד כמה' ולא במילה 'האם'. זאת מפני שאין אף חוקר שטוען שהטיפול התרופתי חף מסכנות, כולל חוקרים שמביעים תמיכה פומבית בטיפול התרופתי. השאלה איננה האם הטיפול התרופתי הוא מסוכן, אלא עד כמה הוא מסוכן והאם סכנותיו פחותות לעומת יתרונותיו. לאחר שראינו את יעילותו המוגבלת של הטיפול לטווח ארוך, נותרנו בעיקר עם השאלה עד כמה הוא מסוכן ופוגעני. על מנת להימנע מהפחדות לא מבוססות, ניגש לשאלה זו אך ורק מתוך סקירות הספרות, מחקרי האורך ותיאורי המקרה שהתפרסמו בספרות המדעית, בלי גזרי עיתונים ובלי סיפורים אישיים.

**2.1. תופעות לוואי מתונות**

רוב הילדים שמטופלים בתרופות להפרעת קשב סובלים מתופעת לוואי אחת לפחות (Storebø et al., 2018). חלק מתופעות הלוואי המתונות מוכרות לכולנו. סקירת ספרות של 44 מחקרים שדיווחו על שינויים התנהגותיים בעקבות השימוש בתרופות להפרעת קשב העלתה רשימה ארוכה של תופעות לוואי (Konrad-Bindl et al., 2016). מקצת מתופעות אלו בפינה לשיפוטכם (עד כמה מדובר בתופעות לוואי 'מתונות') הן: חוסר מנוחה, היפר-אקטיביות (כן, כן, זו לא טעות), סחרחורות, כסיסת ציפורניים, סיוטים, בכי, דיבור מופחת, טיקים, התנהגויות אגרסיביות, תנודתיות רגשית, חרדה, אובדן שמחת חיים ודיכאון. אגב, שכיחות התופעה האחרונה (דיכאון) זינקה בצורה מדאיגה בקרב בנות, בעקבות העלייה בשימוש בתרופות במחקר הקנדי שהוזכר לעיל (Currie et al., 2014).

2.1.1. תנועות גופניות/קוליות לא רצוניות (טיקים)

תקצר היריעה מלמנות את כל תופעות הלוואי המתונות של התרופות (רשימה חלקית זמינה בעלון לצרכן המצורף לתרופות), אך רגע לפני שנעבור לתופעות הלוואי החמורות הבה נתעכב לרגע על תופעת לוואי 'מתונה' אחת, הידועה בשם 'טיקים'. חוקרי ה-NIMH ערכו מחקר כפול-סמיות (double-blind) על 45 בנים היפראקטיביים שטופלו בתרופות להפרעת קשב (מתילפנידאט או Dextromethamphetamine) וגילו ממצא מטריד במיוחד. ל-60% מהבנים הללו היו תנועות גופניות/קוליות לא רצוניות (טיקים) (Borcherding et al., 1990). הטיקים יכולים להופיע כמחוות די עדינות, אז כדי שנוכל לזהות אותן בקלות, אפרט כאן כמה מהתנועות וההתנהגויות שאפיינו חלק גדול מהילדים שנטלו את התרופה הנפוצה (מתילפנידאט). טיקים אלו כללו תנועות אב-נורמאליות בפה ובפנים (דחיפת לשון, ליקוק/שרבוב/נקישות בשפה ותנועות סנטר לצדדים), מחוות סטריאוטיפיות כמו משיכות נקרניות (picking) בבגדים ובקצות האצבעות ושפשופים חוזרים של החזה, העיניים, או הפנים וטיקים נוספים כמו מצמוץ, טלטול של הראש, נהימות קוליות ורעד לא רצוני בידיים או ברגליים.

תיאור מקרה שפורסם לאחרונה בכתב העת Clinical Psychopharmacology and Neuroscience על ידי רופאים שתומכים בטיפול התרופתי ומבקשים לעזור לעמיתיהם לגייס את שיתוף הפעולה והציות של מטופליהם בהקפדה על נטילת תרופות יומיומית, מספר על ילדה בת 12 שהייתה נושכת את הלשון ואת השפה התחתונה שלה כתוצאה מנטילת מינון נמוך של מתילפנידאט. ניסיון לטיפול תרופתי חלופי באמצעות אטומוקסטין (למשל סטרטרה) לא צלח וכאשר חזרו לטיפול באמצעות מתילפנידאט הנשיכות היו כה חזקות ומכאיבות עד כי הרופאים נאלצו להפסיק את הטיפול התרופתי (Gokcen et al., 2018). למרבה המזל, הפסקת הטיפול התרופתי הביאה להפסקה של הנשיכות.

בעיניי, הטיקים עצמם, כמו גם שאר תופעות הלוואי ה'מתונות', מספיקים כדי לעשות 'פוס משחק' ולבדוק מחדש האם כך אנו רוצים להתייחס לילדינו, בייחוד לאור הביסוס המדעי הרעוע של הפרעת הקשב ולאור חוסר יעילותן של התרופות שנדון לעיל. להערכתי, גם כך רבים מההורים חוששים מהשפעות התרופות וממעטים לתת אותן לילדיהם לאורך זמן. כך למשל, במחקר הקורונה שהוזכר לעיל, רק רבע מהמאובחנים (24.6%) התמידו ברכישת שלושה מרשמים רצופים לתרופות במהלך השנה שקדמה למחקר (Merzon, Manor, et al., 2020). למרות ההנחה הקונצנזואלית לכאורה שמדובר בהפרעה שדורשת ניהול יומיומי (Kooij et al., 2019), מאובחנים רבים מפסיקים את הטיפול התרופתי כאשר הם אינם נמצאים בלימודים (למשל, בסופי שבוע, בחופשים או בתקופת סגר הקורונה) (Ophir, in-preparation). אך מאחר שעדיין ישנם רבים שמאמינים שיתרונות הטיפול התרופתי עולים על תופעות הלוואי ה'מתונות', עלינו להמשיך אל הנזקים החמורים ארוכי הטווח של הטיפול התרופתי.

**2.2. נזקים חמורים ארוכי טווח**

ההערכה העדכנית שפרסמו בארגון ה-Cochrane, לאחר סקירה של 260 מחקרים, היא שאחוז אחד מכל מי שמטופל בתרופות להפרעת קשב יסבול מתופעת לוואי חמורה ביותר (Storebø et al., 2018). אחוז אחד נשמע אולי מעט, אך בהתחשב בשיעורי השימוש בתרופות שהובאו בפתיחת המאמר, מדובר בכמות אדירה של ילדים ובוודאי הרבה מעבר להערכות המינימליסטיות הבלתי מבוססות, שמופיעות בעלון לצרכן (אופיר, 2020). תופעות הלוואי החמורות כוללות בין השאר בעיות לבביות, תופעות פסיכיאטריות חמורות ומוות בטרם עת. לרוב, אינני שש לאזכר מחקרים בסגנון 'רשימת מכולת אקדמית', אך מהיכרותי את ספקנותו הבריאה של הקורא, אפרט כאן על מספר מחקרים לדוגמה שמצאו עדויות לנזקים חמורים ארוכי טווח.

2.2.1. מוות בטרם עת

מוות בטרם עת בילדות ובהתבגרות הוא טרגדיה אדירה. למרבה המזל, לא מדובר בתופעה שכיחה כלל וכלל, אך מסתבר כי השימוש בתרופות ממריצות מגביר את הסיכון. אחד ההסברים לתופעה זו הוא התגברות הסיכון האובדני. בקרב בני נוער וצעירים (15-21) שנטלו מתילפנידאט (ריטלין), הסיכון למות כתוצאה ממעשה אובדני גבוה בעשרות אחוזים לעומת בני גילם (Standardized Mortality Ratio = 1.84). בקרב ילדים צעירים (11-14) שנוטלים מתילפנידאט, הסיכון למות כתוצאה ממעשה התאבדות הוא נמוך במספרים מוחלטים, אך ביחס לשאר הילדים שלא נוטלים את התרופה (שם הסיכוי שואף לאפס), הסיכון הוא עצום (Standardized Mortality Ratio = 161.91) (McCarthy et al., 2009).

נתון מטריד זה מתכתב עם הממצאים שהוזכרו לעיל לגבי אובדן שמחת החיים והדיכאון שנקשרו עם השימוש בתרופות להפרעת קשב (Currie et al., 2014). הסבר נוסף למוות המוקדם קשור כנראה להשפעות של התרופות הממריצות על מערכת הלב וכלי הדם. מחקר שהתחקה אחר גורמים שעלולים היו לגרום לתמותה הפתאומית של 564 ילדים ומתבגרים בין השנים 1985-1996 בארה"ב (ע"י השוואה למדגם מקביל של ילדים שנהרגו בתאונות דרכים) מצא כי הסיכון לתמותה פתאומית בלתי מוסברת גובר במידה דרמטית כאשר הילד מקבל תרופות ממריצות (*OR* = 7.4) (Gould et al., 2009).

2.2.2. מערכת הלב וכלי הדם

כמובן שאיננו יכולים לדעת בוודאות מה בדיוק גרם לתמותה הפתאומית במחקר המדובר, אך עורכי המחקר מציעים כי העלייה בתמותה היא תוצר של השפעות התרופות על מערכת הלב וכלי הדם (Gould et al., 2009). השערה זו אינה עומדת בחלל ריק. גם תומכי התרופות הנלהבים ביותר מכירים בכך שהסיכון למערכת הקרדיווסקולרית הוא אחד מהאירועים החמורים המדווחים ביותר (Faraone, 2018). זאת כנראה הסיבה בשלה השיקו לאחרונה בכתב עת של Lancet שעוסק בבריאות הילד והמתבגר מדריך מיוחד להתחלת טיפול תרופתי להפרעת קשב בתקופת הקורונה (Cortese et al., 2020). בתקופת הקורונה, כך על פי ההנחיות החדשות, אין להתחיל את הטיפול התרופתי אם למאובחן עם הפרעת הקשב יש רקע של בעיות נשימה או בעיות לבביות.

התרופות הממריצות, כך הסתמן במחקר ה-Raine Study האוסטרלי שהוזכר לעיל מְסָכְּנוֹת את המשתמש בהן מפני שהן עלולות לגרום לעלייה משמעותית בלחץ הדם הדיאסטולי לאורך זמן (Whitely, 2012). מחקר נוסף שנערך בדרום אונטריו על 2,013 ילדים בכיתות ה'-ח' מצא גם הוא עלייה בלחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי ועלייה משמעותית בקצב הלב (Amour et al., 2018). חשוב לציין שבאותו מחקר נמצא גם כי קצב הלב ולחץ הדם של ילדים שאובחנו עם הפרעת קשב **ולא** קיבלו טיפול תרופתי היה **זהה** למדדים שנלקחו מהילדים שלא אובחנו עם הפרעת הקשב.

ממצאים דומים התקבלו גם במחקר ענק שניטר באופן רטרו-פרספקטיבי פעילות בת עשר שנים של 55,383 ילדים ומתבגרים שאובחנו עם הפרעת קשב (Winterstein et al., 2007). מחקר זה גילה שתרופות ממריצות מגבירות את הסיכון לפנות לחדר מיון מסיבות לבביות, ושללא התרופה, הסיכון לפנות לחדר מיון נשאר נמוך מאוד וזהה לסיכון הידוע באוכלוסייה הרגילה. לבסוף, מחקר אורך פרוספקטיבי על כל הילדים שנולדו בדנמרק במשך עשור שלם מצא שתרופות ממריצות מכפילות את הסיכון ללקות באירועים לבביים (Dalsgaard et al., 2014).

2.2.3. תופעות פסיכיאטריות חמורות – פסיכוזה ומאניה

תשומת לב ייחודית מומלץ להקדיש לתופעות הפסיכיאטריות החמורות. אחת ההצדקות שנשמעות לעיתים בדבר נחיצות הטיפול התרופתי היא הטענה כי התרופות מפחיתות את הסיכון לפתח תופעות פסיכיאטריות חמורות אחרות כמו אפיזודות פסיכוטיות או מאניות (Biederman et al., 2009). הנתונים, לעומת זאת, מלמדים בדיוק את ההיפך.

חוקרים מטעם ה-FDA, מנהל המזון והתרופות האמריקאי, ערכו לפני יותר מעשור בדיקה של הנתונים שנאספו ב-49 מחקרים מבוקרים (RCTs) על ידי יצרני התרופות עצמם (שמבקשים, כמובן, להדגים יעילות ובטיחות של התרופות). בבדיקה זו התגלו שיעורים חריגים של אפיזודות פסיכוטיות ומאניות (ביחס לאוכלוסייה הכללית), בקבוצות הניסוי שנטלו את התרופות להפרעת קשב. ההלוצינציות שבלטו בקרב הילדים היו הלוצינציות ויזואליות ותחושתיות של חרקים, נחשים ותולעים (Mosholder et al., 2009).

בהתאם לכך, מחקר ענק שנערך בטאיוואן על 73,049 ילדים ומתבגרים עם הפרעת קשב, שניסה להוכיח שהפרעת קשב היא כה מסוכנת עד כדי שהיא עלולה להתפתח להפרעה פסיכוטית, גילה 'על הדרך' שהילדים שטופלו באמצעות מתילפנידאט היו בסיכון גבוה יותר ללקות בהפרעה פסיכוטית לעומת הילדים שאובחנו עם אותה הפרעה אך לא נטלו את התרופה (Shyu et al., 2015). מחקר נוסף, שנערך בקרב מתבגרים עם הפרעה דו-קוטבית, גילה כי ההפרעה החמורה התפרצה מוקדם יותר בקרב מתבגרים שנטלו תרופות ממריצות לעומת מתבגרים שלא השתמשו בתרופות הללו (DelBello et al., 2001).

ניסיונות הרגעה הגיעו לאחרונה משוודיה, במחקר שלא מצא לכאורה עלייה בסיכון לפסיכוזה בעקבות שימוש במתילפנידאט (Hollis et al., 2019), אך מומלץ לקחת את הממצא הזה בערבון מוגבל. מתוך 61,814 נבדקים שנטלו את התרופה במחקר השוודי, הוצגו ממצאים אך ורק על 23,898 נבדקים (38.7%). רוב המדגם הוצא מהמחקר ממגוון סיבות כולל מוות (0.6%), נטילת תרופות נוספות להפרעת קשב מלבד מתילפנידאט (11.2%) והכי משונה, "גיל לא מתאים" (49.5%) (Hollis et al., 2019, p. 654). במילים אחרות, החוקרים התעלמו מהנתונים שהיו בידיהם על מחצית מהמשתתפים במדגם, שהתחילו את הטיפול במתילפנידאט לפני גיל 12. התעלמות החוקרים מהנתונים והעובדה שלארבעה מתוכם יש קשרים עם חברות התרופות (להרחבה ראו בפרק 5) מעלה את החשש שאפילו בנתונים שלהם נמצא סיכון מוגבר לפסיכוזה בעקבות השימוש בתרופות *לפני* גיל ההתבגרות.

בניגוד גמור למחקר השוודי, חוקרים קנדיים שעקבו במשך חמש אחר ילדים שטופלו בממריצים (בעיקר מתילפנידאט) גילו שכמעט עשרה אחוזים מהם פיתחו סימפטומים פסיכוטיים וכי רובם המוחלט (88%) היו ילדים צעירים עד גיל 12. מלבד הסיכון המוגבר לפסיכוזה, כמעט 12% מהילדים פיתחו סימפטומים של הפרעת מצב רוח (סה"כ, לפחות 18% פיתחו הפרעה כלשהי) (Cherland & Fitzpatrick, 1999). כעת שימו לב מה קרה. בעקבות הופעתם של הסימפטומים החדשים, חלק מהילדים "זכו" לאבחנה פסיכיאטרית נוספת של הפרעת התפתחות נרחבת (PDD) או הפרעה דו קוטבית (BPD) שגררה עימה כמובן טיפולים תרופתיים נוספים מלבד הטיפול בממריצים. במקרים כאלו, תומכי הטיפול התרופתי נוהגים לטעון שההפרעה הייתה כה חמורה מלכתחילה ושהתרופות הממריצות דווקא מיסכו או עיכבו את הופעתה של ההפרעה החדשה. אך במחקר המדובר קשה לטעון זאת, מפני שיותר ממחצית המקרים של ההתפרצויות הפסיכוטיות התרחשו ממש עם מתן המנה הראשונה של התרופה או שבועות ספורים לאחריה (Cherland & Fitzpatrick, 1999).

הקישור הישיר בין נטילת תרופות להפרעת קשב לבין התפרצות של תופעות פסיכיאטריות חמורות נמצא גם במחקר גדול שנערך על 12,856 צעירים בני 18-24 (Cressman et al., 2015). במחקר זה התגלה סיכון מוגבר לאשפוז בגין פסיכוזה או מאניה, תוך 60 יום ממתן התרופה לראשונה (*OR* = 1.86). יתירה מזאת, שליש מהצעירים שאושפזו, קיבלו בעת שחרורם מרשם לתרופות להפרעת קשב והפלא ופלא, כמעט מחציתם (45%) נאלצו לחזור לאשפוז תוך זמן קצר. ממצאים אלו הולמים גם את הממצאים שהתקבלו ממחקרים על קופים שהפגינו מחוות סטריאוטיפיות והתנהגויות דמויות הלוצינציות בעקבות 'טיפול' במינונים נמוכים של תרופות ממריצות (Castner & Goldman-Rakic, 1999). כעת שפטו בעצמכם מה קדם למה, ההפרעה החמורה לטיפול התרופתי או הטיפול להפרעה.

לצערנו כחברה, כאשר מתקבלים ממצאים שקוראים תיגר על בטיחותו של הטיפול התרופתי, הם אינם זוכים לחשיפה. ובכל זאת, ישנם כמה רופאים שפרצו את חומות השתיקה ופרסמו תיאורי מקרה מזעזעים על השפעות הטיפול התרופתי. כבר בשנת 1967, עוד לפני המצאתה של הפרעת הקשב המודרנית (אופיר, 2020), התפרסם בכתב העת המדעי של ארגון הבריאות הקנדי תיאור מקרה של פסיכוזה שמקורה בטיפול באמפטמינים (Ney, 1967). בילי (שם בדוי), ילד בן שמונה עם רקע התפתחותי תקין לחלוטין, אובחן בהפרעה שהייתה מכונה אז [[3]](#footnote-3)Minimal Brain Damage בעקבות ביצועים נמוכים והפרעות התנהגות בכיתה וטופל באמפטמינים. יום אחד, קצת לאחר חג המולד, בילי החל להזות שדמויות בלתי מזוהות זורקות עליו כדורי שלג, מרגלות אחריו ומדברות עליו. הוא שמע קולות משונים (אותם הוא הדגים להוריו באמצעות צביטת האף שלו) שלא נתנו לו להירדם והרגיש שמישהו נוגע בו בירכיים ובאיבר המין, מבלי שאפשר היה לשכנע אותו שדבר מכל אלו אינו מציאותי. פעם אחת, מרוב בהלה, הוא קפץ מהטרמפולינה בצורה מסוכנת מפני שהוא חשב שמישהו מביט בו מעבר לפינה. בילי נכנס ללופ ללא מוצא. כאשר הוא ניסה להפסיק את הטיפול התרופתי, ההלוצינציות נפסקו אבל ההיפראקטיביות התגברה והוא סולק מביה"ס וכאשר הוא חזר להשתמש בתרופה כדי לשוב לביה"ס, חזרו גם תחושות הרדיפה וההלוצינציות. גם כאן, בדיוק כפי שדווח במחקרים שאוזכרו לעיל, ההלוצינציות היו מוצמדות לטיפול התרופתי. הן הופיעו בלקיחת התרופה ונעלמו עם הפסקתה.

תיאור מקרה עדכני יותר שפורסם באחד מכתבי העת האמריקאים המובילים בפסיכיאטריה (The American Journal of Psychiatry) מספר על ילד צעיר שאובחן עם הפרעת קשב בעקבות קושי להתרכז, מוסחות וקשיים בהתארגנות בביה"ס. בגיל שבע, הילד החל ליטול מתילפנידאט (ריטלין) ומלבד "אנורקסיה קלה" (mild anorexia) כולם היו מרוצים מהשיפור הסימפטומטי. או אז, בגיל שמונה, ללא שום רקע פסיכיאטרי קודם של הילד או של בני משפחתו, זמן קצר לאחר שהחלים משפעת עונתית, הופיעו פתאום הלוצינציות ויזואליות ואודיטוריות. הילד ראה בעיני רוחו אנשים מבוגרים (שלא היו שם) והרגיש צורך עז לזרוק את עצמו במורד המדרגות. בתקופה זו הילד הרגיש פחד ועצבנות מתמידים. הוא הרבה לבכות בביה"ס ולא היה מוכן להיפרד מאימו. למרבה המזל, הורדת מינון התרופה הביאה לרגיעה בסימפטומים הפסיכוטיים והפסקת התרופה העלימה אותם כליל (Ross, 2006).

תיאור המקרה האחרון לסעיף זה הוא המזעזע מכולם. שינויים במינון של מתילפנידאט (במקרה הזה, קונצרטה) לילד בן עשר שאובחן בגיל שש עם הפרעת קשב, גרמו להלוצינציות תחושתיות מחרידות (Rashid & Mitelman, 2007). הילד הרגיש שיש נוזל שמטפטף לו על הרגליים בגלל פציעה באיבר המין (פציעה שלא אירעה במציאות) והאמין שהעטרה ושק האשכים שלו הושחתו כך שהשתן שלו מחלחל למטה לכיוון הרגליים עד הרצפה. ההלוצינציות הללו לוו בתחושות צריבה באזורים הללו ותחושה כאילו יש לו אבן בעטרה. בנוסף לכך, היו לו הלוצינציות תחושתיות שחרקים זוחלים מתחת לעור שלו ובתוך השיער והפה שלו והוא פיתח תנועות טיהור וטקסים שנועדו להעיף אותם ממנו. בעקבות כל אלו, נעשתה הפסקה במתן המתילפנידאט ובתוך יומיים, כל המופע הפסיכוטי נעלם, כולל התחושות הסומטיות המרובות (Rashid & Mitelman, 2007).

אני מתנצל בפני הקורא אם תיאורי המקרה שהבאתי כאן עוררו בו חוסר נחת. תיאורים אלו אכן אינם נעימים לקריאה אך הם חשובים להמחשת עוצמת הסיכונים הכרוכים בטיפול התרופתי להפרעת קשב. כפי שכתבתי בפתיחה, מטרת המאמר איננה ליצור הפחדות או פרובוקציות, אלא לחשוף את המידע שמוסתר מאיתנו (פרק 5) ולאפשר לנו לקבל את ההחלטות הטובות ביותר עבור ילדינו.

1. **פרק שלישי – איך הטיפול התרופתי מתבטא בהתנהגות יומיומית?**

**3.1. כיבוי התנהגותי, אפאתיות ודיכאון** **(****מתפרשים לעיתים כשיפור התנהגותי בכיתה)**

מבין שלל תופעות הלוואי ה'מתונות' של מתילפנידאט, בולטת תופעת ה'כיבוי ההתנהגותי' (Mayes et al., 1994). ילדים רבים שנוטלים תרופות להפרעת קשב מפגינים 'התנהגויות זומבי' (Swanson et al., 1991) ונראים למתבונן מהצד מכונסים, אדישים ולעיתים אף המומים. הילד הופך להיות הרבה פחות סקרן (Fiedler & Ullman, 1983) והרבה יותר אפאתי, פאסיבי וכנוע (Granger et al., 1993). והנה, למרות שכולנו מכירים את תופעת ה'זומביות', היא אינה נרמזת בעלון לצרכן המצורף לתרופה הנפוצה (אופיר, 2020). אינני יודע מדוע אין בעלון התייחסות לאדישות או לאפאתיות אך עולה בדעתי ההשערה שמא כותבי העלון חששו שנגלה את האמת הפשוטה הבאה: ההשפעות הרצויות של התרופה (ירידה בהיפר-אקטיביות ובמוסחות) הן בעצם תופעת לוואי שלילית מרכזית של התרופה (Breggin, 2013, pp. 81-82). התרופה פועלת כמו כבלים מנטאליים, ממשמעת את הילד וחולטת ממנו את הצורך באקשן ואת הרצון לירות כדורי נייר קטנים על חבריו בכיתה. אולי זאת הסיבה שרובם המוחלט (77%) של הילדים שמקבלים את התרופה הם בנים (Fogelman et al., 2003).

וכי מה רע בקצת אדישות אתם שואלים? האפאתיות שמגיעה עם התרופה, הופכת אט אט לירידה בשמחת חיים, נסיגה חברתית ומלנכוליות, תופעות לוואי מוכרות של התרופה, שמשום מה גם זוכות לביטול או למזעור מצד יצרני התרופות. כך למשל, מחקר RCT קצר טווח ותיק שהעלה על נס את יתרונות המתילפנידאט עבור ילדי גן(!), ממזער את תופעות הלוואי בתקציר של המאמר, אך כאשר צוללים לתוכו מגלים שילדי הגן שנטלו את התרופה במינון גבוה מיעטו להתעניין בילדים אחרים והיו עצובים באופן משמעותי יותר מהילדים שלא נחשפו לתרופה (Firestone et al., 1998). כפי שניתן לראות מהשנה בה פורסם המחקר האחרון, לא מדובר בתופעה חדשה שלא הייתה ידועה עד כה. כבר בשנות ה-70, פרופ' בארקלי דיווח על הנמכה ברמת הפעילות הכללית של הילד ועל עלייה בהעדפה לשחק לבד בקרב ילדים שנטלו את התרופה (Cunningham & Barkley, 1978). תופעות אלו יכולות אולי להסביר את השכיחות הגבוהה של הפרעת הדיכאון בקרב ילדים שנוטלים טיפול תרופתי להפרעת קשב (Cherland & Fitzpatrick, 1999; Currie et al., 2014).

**3.2. התנהגויות סטריאוטיפיות וכפייתיות** **(מתפרשות לעיתים כשיפור התנהגותי בכיתה)**

אל הכיבוי ההתנהגותי (למשל של התנהגויות לא רצויות בכיתה) מצטרפת תופעה נוספת של ריכוז יתר (over-focus) והתנהגות כפייתית, שמתפרשת גם היא לעיתים כהשפעה רצויה של התרופות (Breggin, 2013, pp. 82-83). במחקר כפול הסמיות של ה-NIMH שהוזכר לעיל, למחצית מהילדים (51%) שטופלו בתרופות להפרעת קשב הופיעו התנהגויות קומפולסיביות (Borcherding et al., 1990). התנהגויות קומפולסיביות יכולות להיתפס על ידי מורים או הורים כהתנהגויות חיוביות ורצויות, כמו למשל תרגול נגינה מתמשך או הקפדה יתירה על דיוק, אך בפועל, ביומיום, מדובר בהתנהגויות מוגזמות ולא יעילות. גם כאן, אבקש לפרט את ההתנהגויות עצמן על מנת לאפשר להורים לזהות אותן כשהן מופיעות. מדובר בין השאר בבדיקות חוזרות ונשנות, מחיקות ותיקונים מרובים, נוקדנות והתעקשות על פרטים לא חשובים, צביעה חוזרת באותו מקום שוב ושוב, ביצוע מחודש של משימות שנראות לילד כאילו הן אינן מושלמות, דיבור או משחק חזרתי ללא תכלית וקושי לסיים פעילות בבית או בכיתה (Borcherding et al., 1990).

מה קורה, אם כן, לילדים שנוטלים את התרופות באופן יומיומי בבית הספר? לילדים, כמו לגורים של בעלי חיים אחרים, יש צורך להתרוצץ, לבחון, לשחק ולהרגיש את הסביבה באמצעות הגוף שלהם וכאשר נותנים להם אמפטמינים, מתאמפטמינים או מתילפנידאט הם כבים. מחקרים על קופים מלמדים שהחומרים הללו הופכים את הקוף לבעל חיים כנוע. במקום לנסות להימלט מהכלוב, הקוף ממעט לזוז. הוא מפגין התנהגויות דמויות דיכאון והתנהגויות סטריאוטיפיות-קומפולסיביות חסרות תועלת כמו צעידה במעגלים או לעיסה מתמדת של כפות הידיים (Breggin, 2000; Castner & Goldman-Rakic, 1999; Castner & Williams, 2007).

בקרב ילדים בביה"ס, התרופות מדכאות את ההתנהגויות הלא רצויות בכיתה. ניצוץ המשובה של הילד כָּבֵה. הוא כבר אינו מחפש גירויים מרגשים בכיתה ואינו צופה אל החלון בתקווה לגלות בחוץ דבר מה שיגאל אותו מהשעמום. במקום זאת הוא הופך מרוכז בצורה אובססיבית במשימת העתקה מדויקת מהלוח או בהשלמה נוקדנית של דפי העבודה שלפניו. לאור זאת, ולאור היעדר היעילות וריבוי הסכנות שתוארו בפרקים הקודמים, מתעוררת שאלה מוסרית כבדת משקל, בייחוד בקונטקסט של יחסי הכוחות המתקיימים בין המבוגר לבין הילד. באמצעות התרופה, הצד החזק במערכת היחסים (המבוגר) מפעיל את סמכותו על הצד החלש (הילד) והופך אותו לילד כנוע, קונפורמיסט וצייתן (Breggin, 2000). לא אתפלא אם דורות העתיד ילמדו בבתי הספר על כבלי הטיפול התרופתי ששימשו לדיכוי מיליוני ילדים בתחילת המאה ה-21.

1. **פרק רביעי – איך הטיפול התרופתי פועל על המוח האנושי?**

אם השגת הצייתנות בכפייה ביוכימית הייתה מוגבלת למסגרת בית הספר בלבד, עוד ניתן היה להבין איך יש מי שתומך במתן התרופות. אך כיום, ביודענו על הנזקים המוחיים הפרמננטיים שנגרמים בשימוש בתרופות, הגיע הזמן להגיד די. האמת הפוכה מהנראטיב שמשווק לציבור, כאילו התרופות להפרעת קשב נחוצות על מנת למנוע נזקים ארוכי טווח. כפי שראינו למעלה, מחקרים רבים ניסו להוכיח שהפרעת הקשב עצמה מסוכנת ומחייבת טיפול תרופתי, אך פעמים רבות מדי, מחקרים אלו "שוכחים" לבדוק בנפרד את הילדים שטופלו באמצעות תרופות. ללא השוואה בין ילדים שנוטלים תרופות וילדים שלא נוטלים תרופות, איננו יכולים לקבוע מהיכן נבע הסיכון, מההפרעה או מהתרופה.

כאשר נערכים מחקרים שכן בוחנים את ההבדל בין מאובחנים שנוטלים תרופות לבין כאלו שאינם, מתגלים ממצאים מטרידים. לא מזמן פורסם מחקר שמצא לכאורה סיכון מוגבר (פי 2.4) למחלות מוח באזור הגרעינים הבזאליים והצרבלום בקרב 31,769 מבוגרים עם הפרעת קשב (Curtin et al., 2018). אולם, כאשר רמת הסיכון למחלות מוח נבדקה רק בקרב 4,960 המבוגרים שנטלו תרופות להפרעת קשב, הסיכון היה מוגבר שבעתיים (פי 8.6), בעוד שבקרב שאר המשתתפים, לגביהם לא היה מידע זמין על שימוש בתרופות, הסיכון ירד (פי 1.8). כפי שראינו בסעיף שעסק בפסיכוזה ובמאניה, גם כאן החוקרים העלו את ההשערה שמקורו של הסיכון המוגבר בקרב המשתמשים בתרופות הוא בכך שלמטופלים הללו היו תסמינים חמורים יותר של הפרעת קשב מלכתחילה; אך האם זהו ההסבר הסביר? כדי לענות על שאלה זו, עלינו להיכנס אל תוך הפסיכו-פרמקולוגיה של התרופות.

**4.1. הטיפול התרופתי יוצר חוסר איזון ביוכימי ונזק בלתי הפיך במוח (חוסר האיזון הביוכימי שמיוחס להפרעת קשב הוא מיתוס)**

איך בעצם פועלות התרופות להפרעת קשב? בנראטיב שקוּדם בעוז על ידי חברות התרופות ובאי כוחן (Schwarz, 2017), נטען כי לילדים עם הפרעת קשב יש חוסר בנגישות לשני מוליכים עצביים מרכזיים הקרויים דופמין ונוראדרנלין, הדרושים לתפקודם התקין של תהליכים קוגניטיביים ניהוליים (del Campo et al., 2011). באופן ספציפי, חוסר האיזון הכימי במוח יוחס לבעיה בתהליך הספיגה מחדש של המוליכים הללו. מבלי להיכנס לסבך הנוירו-ביולוגי נזכיר בצורה סכמתית כי מולקולות המוליכים העצביים (למשל דופמין) מופרשות מהנוירונים הפרה-סינפטיים אל הסינפסה, שוהים שם זמן מה וממשיכים אל הקולטנים בנוירונים הפוסט-סינפטיים. כעת, שאר המוליכים העצביים שנותרו בסינפסה מסולקים בחזרה אל הנוירונים מהם הם הגיעו, על ידי חלבונים ייעודיים הקרויים נשאים (transporters), בתהליך שקרוי ספיגה מחדש. תהליך זה של ספיגה מחדש, כך נטען במשך שנים, לוקה בחסר בקרב ילדים עם הפרעת קשב. במאמר שצוטט מאות פעמים, תומס ספנסר ועמיתיו סקרו שמונה מחקרים ודיווחו ששישה מהם מצאו כמות גבוהה מדי של נשאי דופמין במוחם של ילדים עם הפרעת קשב (Spencer et al., 2005). כלומר, הדופמין מסולק מהר מדי מהסינפסה ולא מאפשר לילד למצות את מלוא הפוטנציאל שלו להתרכז. בנקודה זו נכנסות התרופות הממריצות. התרופות מפצות לכאורה על הליקוי הביוכימי, בכך שהן חוסמות את הספיגה מחדש של הדופמין והנוראדרנלין ומשאירות אותם זמן רב יותר בסינפסה (Rosa-Neto et al., 2005).

אך האם באמת יש בסקירה של ספנסר עדות לחוסר איזון כימי? מלבד שני המחקרים שלא מצאו את חוסר האיזון המדובר, מתברר כי ארבעה מחקרים נוספים "שכחו" להפריד בין ילדים שנטלו טיפול תרופתי לבין ילדים שלא נטלו טיפול תרופתי (See in: Spencer et al., 2005, Table 1). זאת ועוד, מחקר שנערך כמה שנים מאוחר יותר לא מצא כל הבדל בכמות נשאי הדופמין בין נבדקים עם ובלי הפרעת קשב (Wang et al., 2013). בפועל, כבר בסוף המאה הקודמת, זנחו בזרם המרכזי בפסיכיאטריה מחקרית (ויש שיאמרו שמעולם לא קידמו) את התיאוריה הקרויה "חוסר איזון ביוכימי" (Whitaker & Cosgrove, 2015). מרבית חוקרי בריאות הנפש אינם מחזיקים בהסברים פשטניים וחד ממדיים כדוגמת חוסר האיזון הביוכימי (Jucaite & Nyberg, 2012; Kendler, 2005; Krishnan & Nestler, 2010). להיפך, הם רואים בה סוג של מיתוס עממי ללא ביסוס מדעי ומתרעמים על אלו שמנסים לשייך אותו לפסיכיאטריה. בלשונו של פרופ' רונלד פייז, מי שהיה העורך הראשי של *Psychiatric Times*: "לגבי התיאוריה המזויפת הקרויה חוסר איזון ביוכימי והשיוך המוטעה שלה למקצוע הפסיכיאטריה – הגיע הזמן לנעוץ את היתד היישר אל תוך לב התיאוריה, שנולדה בחטא" (Pies, 2019).

לו ניתן היה להדגים חוסר איזון ביוכימי במוח, היינו יכולים לוותר על סוללת המבחנים והבדיקות ההתנהגויות היקרות, הארוכות והבלתי מהימנות, ולהסתפק בבדיקה ביולוגית חד משמעית שתכריע האם לילד יש או אין הפרעת קשב. אולם המציאות היא, כפי שהצהיר בגלוי פרופ' דיוויד קופפר, מי שעמד בראש צוות המשימה של DSM-5, שאין בידנו שום מרקר ביוכימי להפרעות פסיכיאטריות (Kupfer, 2013), כולל גם באמצעי הדמיה מוחית מתקדמים. הספרות על הבדלים מוחיים בין ילדים עם ובלי הפרעת קשב סובלת מבעיית מהימנות חמורה (אופיר, 2020) והממצאים שהתגלו בה לא מתכנסים לכדי אזורים מוסכמים במוח (Samea et al., 2019). זאת כנראה גם הסיבה שהתרופות פועלות על כולם, ללא הבדל דת, גזע ואבחנה. הטענה כאילו התרופות משפרות ביצועים רק בקרב מי שמאובחן עם הפרעת קשב היא מיתוס מופרך כשלעצמו (אופיר, 2020). אינני יודע כיצד רופאים שרושמים את התרופות הללו כיום מצדיקים את השימוש בהן, בייחוד לאור העובדה שגם לשיטתם, חלק גדול מהאבחנות של הפרעת הקשב מסתמן כאבחנות שגויות (Merten et al., 2017).

אבל לצורך הדיון באופן פעולתו של הטיפול התרופתי, הבה נניח שיש מידה מסוימת של אמת בהשערת חוסר האיזון הביוכימי ושתהליך הספיגה מחדש אכן מתרחש במהירות רבה מדי במוחם של ילדים עם הפרעת קשב. כיצד התרופות יטפלו בבעיה? בטווח הקצר, הן ישאירו את המוליכים העצביים בסינפסה ובכך יגבירו באופן מלאכותי יכולות קוגניטיביות מסוימות, אך מה יקרה במוח של הילד בטווח הארוך? לאור המחסור במחקרי אורך בבני אדם ולאור מגבלות אתיות מובנות, על מנת לענות על שאלה זו, עלינו לפנות למחקרים שנערכו על בעלי חיים, שמאפשרים לחוקר מרחב תמרון גדול יותר בניתוח ההשפעות של התרופות.

מחקרים שנערכו על קופים מראים שתרופות ממריצות שניתנות לאורך זמן ובמינונים שמקבילים למינונים שניתנים לילדים גורמות לפגיעה מוחית ארוכת טווח (Castner & Williams, 2007). הפגיעה המוחית מתבטאת בניוון של מערכת העצבים, פגיעה בגמישות של המוח ופגיעה בתפקודים ניהוליים – אותם תפקודים קוגניטיביים שאמורים לכאורה להיות פגומים בהפרעת קשב. מחקרים על עכברים הניבו תוצאות דומות. בניסיון להתמודד עם הרעלן העצבי (neurotoxin) הקרוי מתילפנידאט, נוצרת במוחו של העכבר תגובת חמצון (oxidative stress) ודלקת בתאי המוח, שבסופו של יום פוגעת במולקולות ה- DNA (Andreazza et al., 2007) וגורמת לניוון של התאים גם בקליפת המוח וגם עמוק בתוכו, באזור ההיפוקמפוס (Motaghinejad et al., 2016; Motaghinejad et al., 2017).

הפגיעה הנרחבת במוח מתחילה כנראה בדיוק מאותו תהליך מוחי שהיה אמור להשתפר בעקבות מתן התרופה. באחד המחקרים הראשונים על ההשפעות ארוכות הטווח של מתילפנידאט שניתן לעכברים, נצפתה פגיעה בנשאי הדופמין באזור מוחי הקרוי סטריאטום, פגיעה שנמשכה לאורך זמן גם לאחר הפסקת התרופה (Moll et al., 2001). במחקר נוסף ניכר כי מתילפנידאט מעורר שרשרת של תגובות דלקתיות-הגנתיות במוח שבאות לידי ביטוי בעלייה בתאי המיקרוגְלִייָה (שנועדו להגן על המוח) באזור הגרעינים הבאזליים ובירידה בכמות התאים המפרישים דופמין אל הסטריאטום, באזור הפארס קומפקטה בחומר השחור (Sadasivan et al., 2012). הסיבה שאני מְשָיים את האזורים הספציפיים שנפגעו היא מפני שמדובר באזורים שממלאים תפקיד חשוב באופן שבו בעל החיים, כולל האדם, מגיב לחיזוקים, ולפיכך גם בהתפתחות של התמכרות פיזיולוגית לתרופות ולסמים.

הפגיעה המוחית העמוקה במערכת ויסות הדופמין שמתרחשת בעקבות מתן מתילפנידאט מפחיתה את הרגישות של העכבר לחיזוקים (Marco et al., 2011); וכמו הילד שהתנהגותו כבתה, כך דועכת גם התנהגותו של העכבר. עכבר שמקבל מתילפנידאט הופך לעכבר אפאתי. הוא מפגין פחות תגובתיות לחיזוקים כמו סוכר, פעילות חדשה ומסקרנת ופעילות מינית (Bolanos et al., 2003), הוא אינו שש לתור את הסביבה בתנועה ספונטנית כבעבר והוא נראה כבעל חיים בדיכאון (Carlezon Jr et al., 2003).

**4.2. מנגנוני פיצוי והתמכרות לחומרים משני תודעה**

כמו בכל סם, מלבד הנזקים הישירים, מופיעים גם נזקים שמקורם בניסיונות של המוח להתמודד עם הרעלן העצבי. חוקר צעיר בשם ד"ר עמנואל קנאש מהמרכז למדעי הניוון העצבי במישיגן פרסם לא מזמן ממצאים מרתקים מתוך עבודת הדוקטורט שלו. באמצעות מגוון שיטות ביו-אנליטיות, קנאש השווה בין עכברים שקיבלו מתילפנידאט לתקופה קצרה לבין עכברים שקיבלו את התרופה לתקופה ארוכה, וגילה כי האחרונים סבלו ממספר רב של שינויים ביו-כימיים ארוכי טווח במוח (Quansah, 2017). בייחוד מטרידה העובדה כי בקרב העכברים שקיבלו את התרופה לטווח ארוך חלה עלייה משמעותית בנשאי הדופמין, אותם חלבונים שתפקידם לסלק את הדופמין אל מחוץ לסינפסה (Quansah & Zetterström, 2019). נראה שהמוח מבין שהוא נמצא תחת מתקפת דופמין, ומייצר עוד ועוד נשאים שיסלקו את הדופמין העודף החוצה.

כעת קל להבין מדוע ההשפעות הרצויות של התרופה נחלשות עם הזמן, מדוע ישנה החרפה של הסימפטומים בשימוש ארוך טווח, ומדוע כאשר נעשה ניסיון להפסיק את התרופה ישנה התגברות של הסימפטומים של הפרעת הקשב כמו גם הופעה של תסמיני גמילה קשים (Wang et al., 2013). גם אם בטווח הקצר מתילפנידאט נראה בעינינו כתרופה יעילה במידה מסוימת, די מהר, הוא מחולל שינויים ארוכי טווח במערכת הדופמינרגית שמהווים את הבסיס לסבילות ולהתמכרות המוכרות לנו היטב מאנשים שמשתמשים בחומרים ממריצים (Proebstl et al., 2019). לאור זאת, אין זה פלא שכאשר נותנים מתילפנידאט לעכברים היפראקטיביים (תתפלאו, יש חיה כזאת) וחושפים אותם מאוחר יותר לקוקאין, הם צורכים יותר קוקאין מחבריהם העכברים שלא קיבלו את התרופה (Kantak & Dwoskin, 2016). במילים אחרות, מחקרי החיות מלמדים שהתרופות הממריצות עלולות לגרום להתמכרות פיזיולוגית לחומרים מסוכנים.

קשה, בעיניי, להפריד בין התמכרות פיזיולוגית שמקורה בשינויים במערכת הדופמינרגית לבין התמכרות שהיא אך ורק פסיכולוגית, אך ישנו יסוד סביר להניח כי שימוש יומיומי בתרופות עלול לייצר גם תחושת תלות שאינה דווקא פיזיולוגית. מחקר אורך ישראלי גדול על 6,830 ילדים ומתבגרים שהתפרסם לא מזמן בכתב העת European Child & Adolescent Psychiatry מצא שההתמדה בטיפול התרופתי להפרעת קשב בילדות ניבאה שימוש בתרופות אנטי-דיכאוניות בגיל ההתבגרות (Madjar et al., 2019). הסיכוי של ילד שהתמיד בנטילת מתילפנידאט בילדות להשתמש בתרופות אנטי דיכאוניות בגיל ההתבגרות היה גבוה ב-50% מהסיכוי של ילד שלא התמיד בשימוש בתרופה! אפשרות אחת היא לקבל את הסברה שהעלו החוקרים (כמו חוקרים רבים לפניהם כפי שראינו למעלה), לפיה העלייה בסיכון התרחשה דווקא בקרב אלו שהתמידו בנטילת התרופה מפני שהפרעת הקשב שלהם הייתה חמורה יותר מלכתחילה (ולכן התפתחה לכאורה לדיכאון), אך לאור המחקרים בבעלי החיים שהצגנו כאן ולאור המחקרים שהצגנו בסעיף על תופעות פסיכיאטריות חמורות, נדמה לי שזאת השערה לא מוצדקת ולא פרסימונית. בעיניי, שלושה הסברים סבירים יותר, שאינם מוציאים זה את זה הם: (1) שהתרופות הממריצות מגבירות את הסיכון לדיכאון, כפי שראינו לעיל, (2) שהעמסת החומרים החיצוניים על מערכת העצבים המרכזית מפעילה מנגנוני פיצוי ויוצרת התמכרות פיזיולוגית ו (3) שנטילת התרופות בגיל צעיר מבססת את הילד הצעיר תפיסה פסיכולוגית לפיה בעיות ואתגרים פותרים עם כדורים (אופיר, 2020). קצת קשה, אז ריטלין; הרבה קשה אז פרוזק, או קלונקס, או ריספרדל, או ליתיום – פתרונות בקפסולה, יד ראשונה מרופא.

1. **פרק חמישי – איך הציבור אינו מודע לחוסר היעילות ולסכנות? – הקשרים עם חברות התרופות**

חלק מהקוראים ודאי שואלים את עצמם איפה כל המידע הזה היה עד כה? איך זה, למשל, שרופאים רבים לא מכירים את הנתונים ממחקר ה-MTA? כדי לענות על השאלות הללו מומלץ לגלוש באתר הרשמי של ה-NIMH, [בדף שמוקדש לשאלות ותשובות על מחקר הדגל של המכון](https://www.nimh.nih.gov/funding/clinical-research/practical/mta/the-multimodal-treatment-of-attention-deficit-hyperactivity-disorder-study-mta-questions-and-answers.shtml). נכון לתאריך 24.8.2020, מסיבה לא ברורה, האתר מציג לציבור הרחב אך ורק את התוצאות שהתקבלו לאחר 14 חודשים תוך שהוא מתעלם לחלוטין מהתוצאות שהתקבלו בשנים שלאחר מכן. אולי עורכי האתר לא ידעו על המחקרים ארוכי הטווח שנערכו לאחר מכן? עיון באתר מעלה שלא מדובר במִשגה תמים או בחוסר ידיעה. בסוף הדף, בסעיף האחרון, מובאת רשימה של מקורות בהם ניתן "למצוא עוד מידע על מחקר ה-MTA". רשימה זו כוללת חלק גדול מהמחקרים שהבאתי כאן על תוצאות המחקר, עד 8 שנים מיום תחילתו. ל'שכחה' הזאת, רבותיי, קוראים: הסתרה מכוונת של מידע.

אבל איך יתכן שמכון חשוב כל כך כמו ה-NIMH יסתיר מידע כל כך רגיש מהציבור? גם כאן, יש תשובה בת מילה אחת: כסף. ובשלוש מילים: מלא, מלא כסף. בארה"ב, למשל, כאמור בפתיחת המאמר, התרופות הממריצות להפרעת קשב מככבות בראש רשימת התרופות הנמכרות ביותר, בייחוד לבנים. 9.4% מהבנים בגיל בית הספר היסודי ו-4.3% מהבנים בגיל התיכון מקבלים תרופות ממריצות (Qato et al., 2018). בשנת 2010, מתילפנידאט ניצחה במצעד התרופות את כל שאר הטיפולים והתרופות שניתנו למתבגרים (12-17) וזכתה לכמות המרשמים הגדולה ביותר (Chai et al., 2012). יש שיאמרו שמדובר בעלייה חיובית במודעות להפרעת הקשב ויש שיאמרו שמדובר בעלייה מטרידה במאמצי השיווק (הפסולים בחלקם) של חברות התרופות (Schwarz, 2017; Whitaker, 2005).

מחקר שהתחקה אחר הוצאות השיווק על תרופות להפרעת קשב ארה"ב, חשף כי בין השנים 2014-2018 חברות התרופות העבירו למעלה מ-20 מיליון דולר בצורת ארוחות מפנקות וצ'ופרים ל-55,105 רופאי ילדים, פסיכיאטרים ורופאי משפחה (Hadland et al., 2020). אין לי ספק שהרופאים הרושמים את התרופות עושים זאת מתוך שיקולים עניינים ומקצועיים ומאמינים שהם תורמים לרווחה הנפשית של הילד, אך בסופו של יום, המספרים לא משקרים וארוחות חינם שמקדמות תרופה מסוימת מִתרגמות במהירות לעלייה בכמות המרשמים שניתנים לאותה התרופה (DeJong et al., 2016).

אך הקשרים המטרידים יותר בעיניי הם הקשרים הכלכליים שנוצרו בין חברות התרופות למדענים. לרבים מהמומחים שמייצגים את הקונצנזוס המדעי אודות הפרעת הקשב (Kooij et al., 2019), כולל גם כמה מומחים ישראלים, יש (או היו בעבר) התקשרויות כלכליות עם חברות התרופות (Whitaker, 2005) שפוגמות בניטרליות ובאובייקטיביות ההכרחיות לביצוע מחקר מדעי איכותי. כך למשל, מטא-אנליזה עדכנית שביקשה דווקא להדגים את יתרונות המתילפנידאט (בטווח הקצר כמובן) גילתה הטיית פרסום מובהקת בה ישנה העדפה לפרסום מחקרים שמצביעים על יתרונות הטיפול התרופתי והימנעות מפרסום מחקרים שמערערים על היתרונות הללו (Pievsky & McGrath, 2018).

הטיית פרסום היא בעיה שמאפיינת תחומי מדע רבים, אך במקרה של הפרעת קשב, לא מדובר בנאמנות לאסכולה מחקרית גרידא, אלא בניגוד עניינים כלכלי. זה נכון במחקרים בפסיכיאטריה בכלל (Cosgrove et al., 2006) ובמחקרים על הפרעת קשב בפרט. כך למשל, הרוב המוחלט מתוך 260 המחקרים שנבדקו בסקירה שהוזכרה לעיל היה באיכות מדעית נמוכה ביותר (GRADE quality rating = very low) ודורג על ידי סוקרים בלתי תלויים עם סיכון קריטי, הסיכון הגבוה ביותר להטיה של התוצאות.[[4]](#footnote-4) לסיכון שכזה יש מחיר. כאשר משווים בין מחקרים שמומנו על ידי חברות התרופות לבין מחקרים שלא מומנו על ידם מגלים שהראשונים מדווחים באופן מובהק על הרבה פחות תופעות לוואי וסיכונים שעלו בעקבות השימוש בתרופות (Storebø et al., 2018). ראינו את ההטיות הללו לכל אורך המאמר הנוכחי, במטא-אנליזה העדכנית שנדונה בסעיף 1.4 (Boland et al., 2020), במחקר השוודי על תופעת הפסיכוזה שנדון בסעיף 2.2.3 (Hollis et al., 2019), במחקר ה-RCT בקרב ילדי גן שנדון בסעיף 3.1 (Firestone et al., 1998) ואפילו במחקר שעל פי כותביו לא נמצא בניגוד עניינים, על תפקידן של התרופות במניעת התפשטות מגפת הקורונה שנדון בסעיף 1.4 (Merzon, Manor, et al., 2020).

למעשה, מחקר זה על הפרעת קשב וקורונה, הוא מקרה בוחן מרתק משום שהוא מקבץ לתוכו סדרה רב-שכבתית של מניפולציות וספינים שיכולים לתת הצצה לתחום כולו. בארבע הפסקאות להלן (ניתן לדלג עליהן ללא פגיעה ברצף), אציג שתי דוגמאות לעיוותים מתוך מאמר ביקורת שכתבתי יחד עם ד"ר יפה שיר רז (Ophir & Shir-Raz, 2020). הדוגמה הראשונה קשורה בלב ההגדרה של הפרעת הקשב. במחקר שעסק בהפרעת קשב וקורונה, ההגדרה האופרציונלית של ההפרעה כללה כל אדם שאי פעם קיבל אבחנה רפואית כזו. לכאורה מדובר בהגדרה מהימנה. אלא שבמאמר שפורסם יום למחרת ע"י אותו מחבר ראשון (על הפרעת קשב ומחלת השגלה) והתבסס גם הוא על רשומות רפואיות של קופת חולים לאומית, ההגדרה הייתה שונה. במחקר זה, אדם בעל הפרעת קשב הוגדר כך רק אם לצד האבחנה תועדו רכישות של לפחות שלושה מרשמים לתרופות להפרעת קשב. הסיבה להקשחת הקריטריון, לדברי החוקרים עצמם, הייתה שהאבחנה הראשונית של ההפרעה אינה מספיק מהימנה מפני שהיא "ניתנת באופן זמני עם ההפניה של מטופל למרפאות ADHD" (Merzon, Gutbir, et al., 2020).

חשוב להבין, לא מדובר בהתקטננות על פרטים. מהרגע שהחוקרים בחרו להגדיר אחרת את הפרעת הקשב נוצרו פערים מדהימים ובלתי מוסברים בשיעורי האבחנה. בעוד שמחקר אחד (על מחלת השגלה) דיווח על שיעורי אבחנה שנעים בין 8.6% ל-10.6% בקרב ילדים בני 5-18, המחקר השני (על מחלת הקורונה) דיווח על שיעורים שנעים בין 18.85%-28.14% בקרב בני 5-20 (ממוצע משוקלל = 20.25%!). מדובר בשיעורים חריגים בקנה מידה עולמי. לא זו בלבד ששיעורים אלו כפולים מהשיעורים שדווחו על ידי אותו מחבר ראשון (ומחבר נוסף), הם רחוקים מהנתונים של ה-CDC, והם בוודאי ובוודאי רחוקים מהנתונים של מדריך האבחנות הפסיכיאטרי עצמו (ה-DSM), שקבע כי 5% מהילדים סובלים מהפרעת קשב. למעשה, כאשר מתקבל נתון כה חריג, הוא אמור להיות התוצאה הבולטת במאמר ולהפוך לנושא לדיון דחוף בקהילה המדעית. ממה נפשך, אם המשתנה הבסיסי של המחקר שגוי, הרי שהמחקר כולו בעייתי, ואם המשתנה הבסיסי מדויק, אזי משמעות הדבר היא שאנו נמצאים בעיצומה של מגיפה אדירה – מגיפה עצומה של הפרעות קשב, שהיא גדולה בהרבה ממגפת הקורונה.

דוגמה נוספת לספין בדיווח על נתונים וממצאים ממחישה את האופן בו ניתן להסוות את הסיכונים הכרוכים במתן טיפול תרופתי. לקראת סוף המאמר על הקורונה, החוקרים מציינים "חולשה מרכזית של המחקר" ומודים כי: "התסמינים וחומרת הזיהום במחלת הקורונה כמו גם הסיבוכים ממנה כמו אשפוזים והנשמות מלאכותיות לא הוערכו (were not assessed)" (Merzon, Manor, et al., 2020, p. 6). בחירת המילים כאן בעייתית עד מאוד. הרי למחברים הייתה גישה לרשומות רפואיות, שכללו, כך לדבריהם עצמם, תיעוד על בדיקות, תרופות מרשם ואשפוזים. יתירה מזאת, במחקר אחר שעסק בוויטמין D ובמחלת הקורונה, שהתבסס בדיוק על אותו מערך נתונים של 14,022 רשומות רפואיות של קופת חולים לאומית ונכתב על ידי שלושה מחברים משותפים, החוקרים כן העריכו את התסמינים והסיבוכים.

מדוע החוקרים בחרו שלא "להעריך" את הסיבוכים הללו? הרי ללא הצגת הנתונים על סיבוכי הקורונה, איננו יכולים להעריך את מידת הבטיחות של התרופות להפרעת קשב. האם נכון לרשום תרופות להפרעת קשב בתקופה של מגפה זיהומית עולמית? אפילו התומכים בטיפול התרופתי להפרעת קשב מודים שהוא עלול לגרום לבעיות במערכת הלב וכלי הדם. כפי שראינו בסעיף 2.2.2, בכתב עת השייך ל-Lancet השיקו מדריך מיוחד לפיו אין להתחיל את הטיפול התרופתי בתקופת הקורונה במקרים בהם יש חשש לבעיות נשימה או בעיות לבביות. לא זו אף זו, מחקרים מהשנים האחרונות שנערכו על סמים ממריצים (כולל מתאמפטמינים), גילו שהם עלולים לפגוע במחסום הדם-מוח ולהגביר את הסיכון לחדירת בקטריות ווירוסים מסוכנים למוח, כמו למשל נגיף ה-HIV שגורם למחלת האיידס (Kousik et al., 2012; Sajja et al., 2016). על כן, יש להיזהר בשימוש בהן, בייחוד בתקופת מגיפה זיהומית.

אם כן, בבואנו לפרש ממצאים מתוך מחקרים שעוסקים בתרופות להפרעת קשב מומלץ להיות ספקניים וזהירים, בייחוד כאשר מדובר במחקרים שמתפרסמים בזמנים בהם ישנה קרוב לוודאי ירידה במכירות של תרופות להפרעת קשב, כדוגמת תקופת הגל הראשון של מגפת הקורונה (Ophir, in-preparation). עבור מי שאינו מצוי בנבכי המחקר הכמותי, הדבר עשוי להישמע כמו תיאוריית קשר, אך האמת הלא נעימה היא שתחום המחקר הביו-רפואי סובל בשנים אחרות מעודף של זיופים של תוצאות (Steen, 2011) – "ספינים", מכוונים ולא מכוונים, שיוצרים מצג שווא שאינו משקף נאמנה את הממצאים (Boutron & Ravaud, 2018). תופעות אלו מחייבות את החוקרים לשתף את הקהילה המדעית בקבצי הנתונים הגולמיים שלהם, ככל שהדבר מתאפשר מבחינה אתית (Cumming, 2013) אך לצערנו, לא כולם ממלאים אחר הדרישה הזו (Ophir & Shir-Raz, 2020). ואם בארזים נפלה שלהבת, מה יגידו בחברות התרופות. יש כיום עדויות של ממש, מתוך המערכת המשפטית בארה"ב, שהחברות שמשווקות את התרופות הפסיכיאטריות עורכות מניפולציות על הנתונים כדי להשיג תוצאות רצויות; כשהתוצאות הרצויות לא מתקבלות, החברות מסתירות את התוצאות, מדווחות עליהן באופן חלקי ומעלימות את תופעות הלוואי החמורות (Whitaker, 2005).

בנקודה זו חשוב לי לחזור ולומר כי בהתקשרות שנוצרה בין חברות התרופות לרופאים ולמדענים אין רמיזה לכך שהאחרונים פועלים מתוך כוונת זדון. ברור שרבים מהם מאמינים שהתרופות שהם חוקרים או רושמים למטופלים מסוגלות לשפר את איכות החיים של הילד או המבוגר עם הפרעת הקשב. אך גם הם, ואולי בעיקר הם, נתונים להשפעות המכבש השיווקי השקרי של חברות התרופות הגדולות (Schwarz, 2017), כך שבסופו של יום, המידע שמגיע לציבור הוא מידע מדעי-רפואי מעוות.

לעניות דעתי, ניגודי העניינים המתקיימים בין חברות התרופות למדענים ורשימת הסיכונים הכרוכים במתן הטיפול התרופתי, מטילים אחריות רבה על הרופאים. על הרופא הרושם את התרופות להפרעת קשב ליידע את ההורים במידע המחקרי הרב אודות הסיכונים, ואם לא במידע עצמו אז לפחות בעובדה שהטיפול התרופתי ועצם קיומה של הפרעת הקשב עומדים במרכזו של ויכוח היסטורי נוקב בספרות המדעית. כללי האתיקה הרפואית בפרט והמוסר האנושי בכלל מחייבים זאת. פרימום נון נוקרה. ראשית אל תזיק.

**סיכום וסיפור מקרה מייצג**

התמונה העולה מן הדברים היא עגומה. התרופות להפרעת קשב אינן יעילות. בטווח הקצר, יתכן שיפור מסוים (בעיקר עבור המורים בכיתה) אך בטווח הארוך, הן מחריפות את הסימפטומים של ההפרעה וגורמות לתופעות לוואי מתונות רבות. כך למשל, הן פוגעות בגדילה ומייצרות תנועות גופניות/קוליות לא רצוניות. ביומיום, בשעות ביה"ס, התרופות מדכאות את ההתנהגות של הילד. הן גורמות לו לנסיגה חברתית ולאפאתיות וכופות עליו ריכוז יתר והתנהגויות קומפולסיביות חסרות תכלית שמתפרשות לעיתים על ידי המבוגרים כסימן לרגיעה בסימפטומים ההיפר-אקטיביים ולעלייה ביכולת הריכוז.

לא מעט ילדים, לצערנו, יסבלו גם מתופעות לוואי חמורות בהרבה כמו בעיות לבביות ואפיזודות פסיכוטיות ומאניות, תופעות שמוכחשות לרוב ע"י תומכי הטיפול התרופתי ומתפרשות כסימן להפרעות פסיכיאטריות חמורות שהיו 'רדומות' עד כה. בכך הפך הריטלין "היעיל והבטוח", "הבחירה הראשונה לטיפול בהפרעת קשב", לשער הכניסה בדרך לתיוגים פסיכיאטרים, אשפוזים וטיפולים תרופתיים מסוכנים נוספים.

**סיפור מקרה מייצג**

לקראת סיום המאמר, אבקש לספר את סיפורו של ילד חביב בשם טוֹבּי, סיפור שפורסם ממש לאחרונה בכתב העת Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology (Friedland et al., 2019) ומייצג בעיניי את ההתדרדרות הפסיכיאטרית האופיינית שמתחילה בתרופות ממריצות ועלולה להסתיים בקריירה פסיכיאטרית של ממש. טובי, ילד אנרגטי וטוב לב בכיתה ד', נולד בלידה רגילה לשני הורים עם זוגיות תקינה, ללא היסטוריה של מחלות נפש במשפחה. טובי היה תינוק נוח שאכל וישן היטב, אך כאשר הוא הגיע לגנון בגיל שלוש, הגננת דיווחה להורים שהוא משחק בצורה לא מאורגנת ולא מתמידה. בגיל היסודי, הוריו המסורים של טובי לקחו אותו לאבחון פסיכו-דידקטי שהצביע על רמת אינטליגנציה בטווח הממוצע (IQ=93) כמו גם על קשיים בהבנה, קריאה ומתמטיקה (ציוני התקן נעו בין 80 ל-90). "למרבה המזל", כך בלשון הכותבים, "לטובי היה מזג נעים וגם אם הוא היה משתטה לעיתים, לא היו לו בעיות התנהגות". אך בכיתה ד' הכל השתבש.

עם עליית רמת הקושי בביה"ס, החלו להופיע התנהגויות של מוסחות, אימפולסיביות והפרעות בכיתה. לדברי הכותבים, התנהגויות אלו הופיעו "בגלל הקשיים" שהיו לטובי בלמידה, בקריאה ובחשבון. מכאן הדרך הייתה קצרה לאבחון של הפרעת קשב ולטיפול בתרופה ממריצה מסוג lisdexamfetamine (מוכר כתרופה יקרה ומשופרת בשם ויואנס). בימים הראשונים התרופה הביאה לשיפור ביכולת הריכוז של טובי (יחד עם ירידה בתיאבון וקושי להירדם) אך לאחר שבוע, טובי התחיל להתנהג באופן מוזר. הוא היה חרדתי, משך את השפה התחתונה, נשך ולעס חפצים. יכולות הריכוז שלו הפכו להיות לא נורמאליות. הוא היה מרוכז בצורה מוגזמת (hyper-focused) בפעילות אחת בלבד, בצורה חזרתית ובלתי נלאית. כך למשל, הוא היה מצייר וחוזר ומצייר את אותם חפצים שוב ושוב, על פני ערמות של דפים. וכך, גם כשהוא רצה לשחק עם ילדים אחרים, הוא לא הצליח לעזוב את עיסוקו האובססיבי.

לאחר שלושה שבועות, הוריו המודאגים של טובי ביקשו מהרופא להפסיק את התרופה, אך הפסקת התרופה גרמה להחרפה בלתי צפויה. נראה היה כאילו בבת אחת כל אישיותו של טובי השתנתה. במשך שלושה ימים רצופים, טובי היה נמרץ בצורה יוצאת דופן, עצבני וכעסן. הוא התחיל להתנהג בצורה שלא אפיינה אותו, להציק לילדים ולקלל. לדברי ההורים, זה היה נראה כמו "הפרעת קשב על סטרואידים". ההורים מיהרו לפנות לטיפול התרופתי הוותיק (מתילפנידאט) אך הוא לא צלח וטובי הוחזר לתרופה הקודמת. לאחר חודשיים של התנהגויות סטריאוטיפיות, באחת החופשות מביה"ס, נעשה ניסיון נוסף להפסיק את התרופה אך הפעם, התגובה של טובי הייתה חריפה. לדברי הכותבים, "היה זה הרבה יותר מאשר חזרה של הפרעת הקשב". ההתנהגות של טובי הפכה להיות היפר-סקסואלית, היפר-היפר-אקטיבית, פרובוקטיבית ותוקפנית.

בחזרה לביה"ס, טובי חזר ליטול את התרופה, אך איתה חזרו גם ההתנהגויות האובססיביות עד שההורים לא יכלו לשאת זאת יותר והחליטו להפסיק את הטיפול התרופתי לאלתר. בניסיון השלישי להפסיק את התרופה, ההתנהגויות הבעייתיות והבלתי הולמות כבר הפכו קיצוניות ומסוכנות. בין השאר, טובי ניסה לקפוץ מרכב נוסע, זרק בקבוק על שוטר, הצית חנות, הרס חפצים של חבריו לכיתה וחשף את עצמו בציבור. התנהגויות אלו הביאו לאשפוזו במחלקה פסיכיאטרית, שם טובי אובחן עם מאניה אקוטית וטופל באמצעות תרופות אנטי-פסיכוטיות ומייצבי מצב רוח.

בזכות הוריו של טובי, הסיפור לא נגמר בטרגדיה של הפציינט הפסיכיאטרי הכרוני. הוריו של טובי פנו לחוות דעת שניה בכדי לברר האם טובי באמת סובל מהפרעה דו קוטבית אקוטית שהייתה 'רדומה' עד כה. בבירור המחודש, רופאי חוות הדעת השנייה, ראו בהתנהגויות הקיצוניות ביטוי לתסמיני הגמילה והרעילות (toxicity) של התרופה. בבירור גנטי שערכו הרופאים, נשללה גם האפשרות שהתגובה של טובי לתרופה הייתה ייחודית דווקא לו. סוף טוב, הרוב טוב, שבעה חודשים לאחר שחרורו מהאשפוז, טובי לא נטל יותר שום תרופה פסיכיאטרית והאפיזודה המאנית לא הופיעה שוב. על פי הרופאים שתיארו את המקרה, לטובי עדיין ישנה נטייה להיפראקטיביות ולאימפולסיביות והישגיו הלימודיים עדיין אינם גבוהים, אך מוריו מצליחים להדריך ולהכיל אותו ויש לו חברים ותחביבים רבים (Friedland et al., 2019).

לאור הרקע ההתפתחותי התקין של טובי ולאור היכולות הקוגניטיביות המוגבלות שלו בתחומים בית-ספריים טיפוסיים, סיפורו של טובי הוא סיפור עוצמתי ומייצג. לטובי לא היה קל בביה"ס. לא מפני שהייתה לו הפרעה נוירו-התפתחותית אלא מפני שאופיו וכישוריו (הנורמטיביים לחלוטין) לא התאימו למסגרת הבית-ספרית. בכך הוא הפך קורבן למדיקליזציה (Maturo, 2013). במקום לטפל בפער הזה באמצעים פסיכו-חינוכיים, המורים והרופאים פנו לתיוג הפסיכיאטרי הנפוץ (הפרעת קשב) ולטיפול ברירת המחדל (תרופות). מכאן, הדרך להסלמה הייתה קצרה. התרופות לא היו יעילות. להיפך, הן החריפו את הסימפטומים ("הפרעת קשב על סטרואידים") וגרמו להופעתן של תופעות פסיכיאטריות חמורות. הרופאים שרשמו את התרופות מיאנו לראות בהן את מקור התופעות החדשות ובחרו לאשפז את טובי בחשד להפרעה פסיכיאטרית חדשה (הפרעה דו קוטבית) ולטפל בו באמצעות תרופות פסיכיאטריות חדשות.

סיפורו של טובי נגמר בטוב, אך חדי העין שביניכם וודאי קלטו שערכתי שינוי קל בביטוי "סוף טוב, הכל טוב". סיפורו של טובי הסתיים אמנם בטוב, אך הוא פותח חלון אל מקרים רבים אחרים בהם ההורים המודאגים סומכים על הממסד הרפואי ואינם מודעים להשפעות הפוטנציאליות של התרופות. האומץ והתושייה של הוריו של טובי שהשכילו לעמוד אל מול המערכת הרפואית ולדרוש ממנה לבחון את עצמה הצילו את חייו, פשוטו כמשמעו. הורים אחרים עלולים היו לקבל את העמדה הרפואית השלטת שמסרבת להכיר בחלקן של התרופות ביצירת התופעות הפסיכיאטריות ורואה בהן תוצר של הפרעה רדומה שזה עתה התפרצה.

המאמר הנוכחי מוקדש לכל אותם אימהות ואבות יקרים שמבקשים לעצור את רכבת התרופות הפסיכיאטריות בתחנת הריטלין הראשונה, לעמוד בנחישות מול הממסד הרפואי תוך הסתמכות על עשרות המקורות המדעיים שהבאתי כאן ולומר: עד כאן. כאמור באזהרה המופיעה בפתיחת המאמר, אין לפרש את המאמר הנוכחי כהמלצה או כעידוד לאדם זה אחר להפסיק טיפולים תרופתיים קיימים, אלא להביא את המידע הקיים לציבור הרחב והאמת היא, כפי שראינו בהרחבה מאמר, שהמידע הקיים הוא די פשוט להבנה: התרופות להפרעת קשב, כפי שכתבתי בפתיחה, אינן שונות במהותן מתרופות פסיכיאטריות אחרות או מאלכוהול וסמים משני-תודעה אחרים. בהתחלה, המשתמש בהן יכול להרגיש תחושות עוצמתיות של ריכוז-על, מסוגלות אדירה, אופוריה או רגיעה, אך כאשר משתמשים בהן לאורך זמן, השפעתן המבוקשת קטנה בעוד שהשפעתן השלילית מתחילה לפעפע. המוח מזהה את החומרים הפסיכו-אקטיביים כרעלנים עצביים, ומפעיל מנגנוני פיצוי בניסיון להילחם בפולשים. מנגנוני הפיצוי הללו הם שגורמים לחוסר איזון ביוכימי במוח, לא הפרעת הקשב (חוסר האיזון הכימי המיוחס להפרעה הוא, כאמור, אגדה אורבנית שמטרתה לשכנע בנחיצות התרופה).

המחקרים שהובאו במאמר הנוכחי מלמדים כי מלבד פגיעה אפשרית במחסום הדם-מוח עצמו, החשיפה היומיומית לחומרים ממריצים עלולה לגרום לעלייה בריכוז נשאי המוליכים העצביים ולניוון הקולטנים בנוירונים הפוסט-סינפטיים ובכך ליצור התמכרות פיזיולוגית. כעת, כאשר המשתמש מבקש להפסיק את השימוש בחומרים הללו, אנו צפויים לראות החמרה בדיוק באותן התנהגויות/רגשות שהובילו אותו להשתמש בהם מלכתחילה ("הפרעת קשב על סטרואידים", במקרה של טובי). לצערנו, חלק מההורים אינו מודע לסבילוּת שנוצרת עם השימוש הממושך בתרופות ומניח בטעות שהתגברות הסימפטומים שמופיעה בעת הפסקתן מהווה סימן לנחיצותן ("הילד חייב את התרופה, אחרת הוא מחריב את הבית"). הורים אחרים דווקא מכירים בכך שההחמרה הזמנית בסימפטומים היא תוצאה ישירה של הפסקת התרופה אך הם רואים בה תופעת לוואי מתונה, אותה ניתן לכנות בחיבה – תופעת 'ריבאונד'. מה חבל שאין בתופעה זו דבר מעורר חיבה. להיפך, מדובר בסימן מטריד להתפתחותה של תלות פיזיולוגית בסם.

אז רגע לפני שפונים להתערבות כה בוטה בתהליכים ביוכימיים, כדאי לזכור את דברי החוכמה של שלמה: "מול השיגעון, רק אהבה, זאת התשובה היחידה". במקום חומרים כימים ממריצים, בואו ניתן לילדינו מנת יתר של אהבה והעצמה (ולעצמנו מנה גדושה של סבלנות ואמונה) ובמידת הצורך ניעזר במגוון החלופות הטיפוליות המצוינות שיש כיום להפרעת קשב (Curtis & Patel, 2008; Fabiano et al., 2009; Ng et al., 2017). זה יכול אמנם להישמע קלישאתי, אך לעניות דעתי, ברוב המקרים הקרויים הפרעת קשב (לא במקרים בהם האבחנה של הפרעת הקשב מסתירה הפרעות נוירו-התפתחותיות או פסיכיאטריות חמורות), סביבה תומכת ואוהבת תאפשר למוח הגמיש של הילד לעשות את מה שהוא יודע לעשות הכי טוב, במהלך ההתפתחות הטבעית – להתאים ולשפר את עצמו אל מול הצרכים המשתנים במציאות (Doidge, 2007; Rubin, 2009). אנו רואים את ההשפעה הממתנת של תהליך ההתבגרות הטבעי על ה'סימפטומים' של קבוצת הילדים שלא קיבלה תרופות במחקר ה-MTA ואין שום היגיון בהימור התרופתי שמחבל בהתפתחות המוחית התקינה של הילד.

השנה היא 2020, ארבעים שנה מיום המצאתה של הפרעת הקשב, והגיע הזמן שניחלץ מלפיתתן המפתה של חברות התרופות. אנו חיים בעידן שמאופיין בדמוקרטיזציה ובנגישות אדירה לידע ואין סיבה שניתן להן להסתיר מאיתנו את המידע המטריד על הפרעת הקשב ועל הטיפול התרופתי. כדברי ד"ר קית' קונרס ז"ל, בשלהי כהונתו כ'אבי הפרעת הקשב': "המספרים גורמים לזה להיראות כמו מגיפה, ובכן, זה לא. זה מגוחך. זוהי המצאה המצדיקה את מתן התרופות ברמות חסרות תקדים ובלתי מוצדקות".

בטווח הארוך, לא זו בלבד שהטיפול התרופתי אינו יעיל, הוא אף צפוי להחמיר את הסימפטומים של ההפרעה. הוא גורם, כפי שראינו, לכיבוי התנהגותי ולהתנהגויות קומפולסיביות ועלול לגרום להתפרצות של מאניה או פסיכוזה כמו גם לנזקים רבים אחרים כולל בעיות במערכת הלב וכלי הדם. והמוח "יודע". המוח מבין שמדובר ברעלנים מסוכנים ומפעיל מנגנוני פיצוי שמפרים את האיזון הביוכימי העדין והבריא ומייצרים שינויים נרחבים ולעיתים בלתי הפיכים, במוח הצעיר והמתפתח של הילד. יידע הציבור ויזהר.

**רשימת מקורות**

אופיר, י. (2020). "30 סיבות למה": הפרעת קשב סובלת מבעיות מהימנות ותוקף שמחייבות את הוצאתה ממדריך האבחנות הפסיכיאטרי. *פסיכולוגיה עברית*. אוחזר מתוך <https://www.hebpsy.net/articles.asp?id=3909>

משרד הבריאות (2020). הפרעות קשב וריכוז - ADHD. *אתר משרד הבריאות*. <https://www.health.gov.il/Subjects/KidsAndMatures/child_development/Pages/ADHD.aspx>. ללא תאריך פרסום באתר, נדלה לאחרונה בתאריך: 20.7.20.

שוורץ, א. (2019). *הפרעת קשב – רפואת יתר*. תרגום עברי לספרו של אלן שוורץ (Schwarz, 2017) מאת זיסו, ב. עריכה מדעית ע"י בן צבי, ג. רמת גן: הוצאת פוקוס.

Aarskog, D., Fevang, F. Ø., Kløve, H., Støa, K. F., & Thorsen, T. (1977). The effect of the stimulant drugs, dextroamphetamine and methylphenidate, on secretion of growth hormone in hyperactive children. *The Journal of Pediatrics*, *90*(1), 136-139. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-3476(77)80788-9>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.

Amour, M. D. S., O’Leary, D. D., Cairney, J., & Wade, T. J. (2018). What is the effect of ADHD stimulant medication on heart rate and blood pressure in a community sample of children? *Canadian Journal of Public Health*, *109*(3), 395-400. <https://doi.org/10.17269/s41997-018-0067-0>

Andreazza, A. C., Frey, B. N., Valvassori, S. S., Zanotto, C., Gomes, K. M., Comim, C. M., Cassini, C., Stertz, L., Ribeiro, L. C., & Quevedo, J. (2007). DNA damage in rats after treatment with methylphenidate. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, *31*(6), 1282-1288.

Armstrong, T. (2011). *The Power of Neurodiversity: Unleashing the Advantages of Your Differently Wired Brain (published in hardcover as Neurodiversity)*. Da Capo Lifelong Books.

Barkley, R. A., & Cunningham, C. E. (1978). Do stimulant drugs improve the academic performance of hyperkinetic children? A review of outcome studies. *Clinical Pediatrics*, *17*(1), 85-92.

Ben-Sheetrit, J., Peskin, M., Newcorn, J. H., Daniely, Y., Shbiro, L., Rotem, A., Weizman, A., & Manor, I. (2020). Characterizing the Placebo Response in Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *24*(3), 425-433. <https://doi.org/10.1177/1087054718780328>

Biederman, J., Monuteaux, M. C., Spencer, T., Wilens, T. E., & Faraone, S. V. (2009). Do Stimulants Protect Against Psychiatric Disorders in Youth With ADHD? A 10-Year Follow-up Study. *Pediatrics*, *124*(1), 71. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3347>

Biederman, J., & Spencer, T. (1999). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biological psychiatry*, *46*(9), 1234-1242.

Blasco-Fontecilla, H. (2014). Medicalization, wish-fulfilling medicine, and disease mongering: toward a brave new world? *Revista clinica espanola*, *214*(2), 104-107.

Boland, H., DiSalvo, M., Fried, R., Woodworth, K. Y., Wilens, T., Faraone, S. V., & Biederman, J. (2020). A literature review and meta-analysis on the effects of ADHD medications on functional outcomes. *Journal of Psychiatric Research*, *123*, 21-30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.01.006>

Bolanos, C. A., Barrot, M., Berton, O., Wallace-Black, D., & Nestler, E. J. (2003). Methylphenidate treatment during pre-and periadolescence alters behavioral responses to emotional stimuli at adulthood. *Biological psychiatry*, *54*(12), 1317-1329.

Borcherding, B. G., Keysor, C. S., Rapoport, J. L., Elia, J., & Amass, J. (1990). Motor/vocal tics and compulsive behaviors on stimulant drugs: is there a common vulnerability? *Psychiatry Research*, *33*(1), 83-94.

Boutron, I., & Ravaud, P. (2018). Misrepresentation and distortion of research in biomedical literature. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(11), 2613-2619.

Breggin, P. (2000). What psychologists and therapists need to know about ADHD and stimulants. *CHANGES-SHEFFIELD-*, *18*(1), 13-23.

Breggin, P. R. (2013). *Psychiatric Drug Withdrawal : A Guide for Prescribers, Therapists, Patients and Their Families* [Book]. Springer Publishing Company.

Carlezon Jr, W. A., Mague, S. D., & Andersen, S. L. (2003). Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats. *Biological psychiatry*, *54*(12), 1330-1337.

Castner, S. A., & Goldman-Rakic, P. S. (1999). Long-lasting psychotomimetic consequences of repeated low-dose amphetamine exposure in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, *20*(1), 10-28.

Castner, S. A., & Williams, G. V. (2007). From vice to virtue: Insights from sensitization in the nonhuman primate. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(8), 1572-1592. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.026>

Chai, G., Governale, L., McMahon, A. W., Trinidad, J. P., Staffa, J., & Murphy, D. (2012). Trends of Outpatient Prescription Drug Utilization in US Children, 2002–2010. *Pediatrics*, *130*(1), 23. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2879>

Chang, Z., Ghirardi, L., Quinn, P. D., Asherson, P., D’Onofrio, B. M., & Larsson, H. (2019). Risks and Benefits of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication on Behavioral and Neuropsychiatric Outcomes: A Qualitative Review of Pharmacoepidemiology Studies Using Linked Prescription Databases. *Biological psychiatry*, *86*(5), 335-343.

Chang, Z., Lichtenstein, P., Halldner, L., D'Onofrio, B., Serlachius, E., Fazel, S., Långström, N., & Larsson, H. (2014). Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *55*(8), 878-885.

Chen, V. C.-H., Yang, Y.-H., Liao, Y.-T., Kuo, T.-Y., Liang, H.-Y., Huang, K.-Y., Huang, Y.-C., Lee, Y., McIntyre, R. S., & Lin, T.-C. (2017). The association between methylphenidate treatment and the risk for fracture among young ADHD patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *PloS one*, *12*(3).

Cherland, E., & Fitzpatrick, R. (1999). Psychotic side effects of psychostimulants: a 5-year review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *44*(8), 811-813.

Cortese, S., Coghill, D., Santosh, P., Hollis, C., & Simonoff, E. (2020). Starting ADHD medications during the COVID-19 pandemic: recommendations from the European ADHD Guidelines Group. *The Lancet Child & Adolescent Health*, *4*(6), e15.

Cosgrove, L., Krimsky, S., Vijayaraghavan, M., & Schneider, L. (2006). Financial ties between DSM-IV panel members and the pharmaceutical industry. *Psychotherapy and psychosomatics*, *75*(3), 154-160.

Cressman, A. M., Macdonald, E. M., Huang, A., Gomes, T., Paterson, M. J., Kurdyak, P. A., Mamdani, M. M., & Juurlink, D. N. (2015). Prescription stimulant use and hospitalization for psychosis or mania: a population-based study. *Journal of clinical psychopharmacology*, *35*(6), 667.

Cumming, G. (2013). The New Statistics: Why and How. *Psychological Science*, *25*(1), 7-29. <https://doi.org/10.1177/0956797613504966>

Cunningham, C. E., & Barkley, R. A. (1978). The Effects of Methylphenidate on the Mother‐child Interactions of Hyperactive Identical Twins. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *20*(5), 634-642.

Currie, J., Stabile, M., & Jones, L. (2014). Do stimulant medications improve educational and behavioral outcomes for children with ADHD? *Journal of health economics*, *37*, 58-69.

Curtin, K., Fleckenstein, A. E., Keeshin, B. R., Yurgelun-Todd, D. A., Renshaw, P. F., Smith, K. R., & Hanson, G. R. (2018). Increased risk of diseases of the basal ganglia and cerebellum in patients with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, *43*(13), 2548-2555.

Curtis, L. T., & Patel, K. (2008). Nutritional and Environmental Approaches to Preventing and Treating Autism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, *14*(1), 79-85. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.0610>

Dalsgaard, S., Kvist, A. P., Leckman, J. F., Nielsen, H. S., & Simonsen, M. (2014). Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, *24*(6), 302-310.

Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Ghandour, R. M., Holbrook, J. R., Kogan, M. D., & Blumberg, S. J. (2018). Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *47*(2), 199-212. <https://doi.org/10.1080/15374416.2017.1417860>

DeJong, C., Aguilar, T., Tseng, C.-W., Lin, G. A., Boscardin, W. J., & Dudley, R. A. (2016). Pharmaceutical Industry–Sponsored Meals and Physician Prescribing Patterns for Medicare Beneficiaries. *JAMA Internal Medicine*, *176*(8), 1114-1122. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2765>

del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, *69*(12), e145-e157.

DelBello, M. P., Soutullo, C. A., Hendricks, W., Niemeier, R. T., McElroy, S. L., & Strakowski, S. M. (2001). Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar disorders*, *3*(2), 53-57.

Doidge, N. (2007). *The brain that changes itself: Stories of personal triumph from the frontiers of brain science*. Penguin.

Evans, W. N., Morrill, M. S., & Parente, S. T. (2010). Measuring inappropriate medical diagnosis and treatment in survey data: The case of ADHD among school-age children. *Journal of health economics*, *29*(5), 657-673.

Fabiano, G. A., Pelham, W. E., Coles, E. K., Gnagy, E. M., Chronis-Tuscano, A., & O'Connor, B. C. (2009). A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, *29*(2), 129-140. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.11.001>

Faraone, S. V. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *87*, 255-270. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001>

Faraone, S. V., Biederman, J., Morley, C. P., & Spencer, T. J. (2008). Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *47*(9), 994-1009.

Fiedler, N. L., & Ullman, D. G. (1983). The effects of stimulant drugs on curiosity behaviors of hyperactive boys. *Journal of abnormal child psychology*, *11*(2), 193-206.

Firestone, P., Musten, L. M., Pisterman, S., Mercer, J., & Bennett, S. (1998). Short-term side effects of stimulant medication are increased in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *8*(1), 13-25.

Fogelman, Y., Vinker, S., Guy, N., & Kahan, E. (2003). Prevalence of and change in the prescription of methylphenidate in Israel over a 2-year period. *CNS drugs*, *17*(12), 915-919.

Friedland, S., Kahlon, S., Carlson, G. A., & Greenhill, L. L. (2019). Stimulant-Induced Punding and Stimulant Discontinuation-Induced Manic-Like Symptoms in a Preadolescent Male. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, *29*(4), 318-320.

Gathercole, S. E. (1999). Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends in cognitive sciences*, *3*(11), 410-419.

Gokcen, C., Karadag, M., & Aksoy, I. (2018). Methylphenidate Induced Lip and Tongue Biting. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, *16*(2), 218-220. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.2.218>

Gould, M. S., Walsh, B. T., Munfakh, J. L., Kleinman, M., Duan, N., Olfson, M., Greenhill, L., & Cooper, T. (2009). Sudden Death and Use of Stimulant Medications in Youths. *American Journal of Psychiatry*, *166*(9), 992-1001. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040472>

Granger, D. A., Whalen, C. K., & Henker, B. (1993). Perceptions of methylphenidate effects on hyperactive children's peer interactions. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *21*(5), 535-549.

Hadland, S. E., Cerdá, M., Earlywine, J. J., Krieger, M. S., Anderson, T. S., & Marshall, B. D. L. (2020). Analysis of Pharmaceutical Industry Marketing of Stimulants, 2014 Through 2018. *JAMA Pediatrics*, *174*(4), 385-387. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5526>

Halldner, L., Tillander, A., Lundholm, C., Boman, M., Långström, N., Larsson, H., & Lichtenstein, P. (2014). Relative immaturity and ADHD: findings from nationwide registers, parent‐and self‐reports. *Journal of child psychology and psychiatry*, *55*(8), 897-904.

Hollis, C., Chen, Q., Chang, Z., Quinn, P. D., Viktorin, A., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B., Landén, M., & Larsson, H. (2019). Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry*, *6*(8), 651-658.

Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., van Hulzen, K. J. E., Medland, S. E., Shumskaya, E., & Jahanshad, N. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *4*(4), 310-319.

Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J. P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M. P., Jahanshad, N., Sudre, G., Wolfers, T., & Earl, E. A. (2019). Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *American Journal of Psychiatry*, appi-ajp.

Hoshen, M. B., Benis, A., Keyes, K. M., & Zoëga, H. (2016). Stimulant use for ADHD and relative age in class among children in Israel. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *25*(6), 652-660.

International Narcotics Control Board (2018). Psychotropic Substances Statistics for 2018 Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements for Substances in Schedules II, III and IV of the Convention on Psychotropic Substances of 1971, (Vienna: United Nations). Last Retrieved on August 24, 2020 from: <https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2019/PSY_Technical_Publication_2019.pdf>

Jensen, P. S., Arnold, L. E., Swanson, J. M., Vitiello, B., Abikoff, H. B., Greenhill, L. L., Hechtman, L., Hinshaw, S. P., Pelham, W. E., & Wells, K. C. (2007). 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *46*(8), 989-1002.

Jucaite, A., & Nyberg, S. (2012). Dopaminergic hypothesis of schizophrenia: a historical perspective. *Targets and emerging therapies for schizophrenia*, 5-35.

Kantak, K. M., & Dwoskin, L. P. (2016). Necessity for research directed at stimulant type and treatment-onset age to access the impact of medication on drug abuse vulnerability in teenagers with ADHD. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *145*, 24.

Kendler, K. S. (2005). Toward a philosophical structure for psychiatry. *American journal of Psychiatry*, *162*(3), 433-440.

Konrad-Bindl, D. S., Gresser, U., & Richartz, B. M. (2016). Changes in behavior as side effects in methylphenidate treatment: review of the literature. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *12*, 2635.

Kooij, J. J. S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balázs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., & Filipe, C. N. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European psychiatry*, *56*, 14-34.

Kousik, S. M., Napier, T. C., & Carvey, P. M. (2012). The effects of psychostimulant drugs on blood brain barrier function and neuroinflammation. *Frontiers in pharmacology*, *3*, 121-121. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00121>

Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2010). Linking Molecules to Mood: New Insight Into the Biology of Depression. *American Journal of Psychiatry*, *167*(11), 1305-1320. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.10030434>

Lange, K. W., Reichl, S., Lange, K. M., Tucha, L., & Tucha, O. (2010). The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders, 2*(4), 241-255.

Liang, S. H.-Y., Yang, Y.-H., Kuo, T.-Y., Liao, Y.-T., Lin, T.-C., Lee, Y., McIntyre, R. S., Kelsen, B. A., Wang, T.-N., & Chen, V. C.-H. (2018). Suicide risk reduction in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder prescribed methylphenidate: a Taiwan nationwide population-based cohort study. *Research in developmental disabilities*, *72*, 96-105.

Madjar, N., Shlosberg, D., Leventer-Roberts, M., Akriv, A., Ghilai, A., Hoshen, M., Krivoy, A., Zalsman, G., & Shoval, G. (2019). Childhood methylphenidate adherence as a predictor of antidepressants use during adolescence. *European child & adolescent psychiatry*, 1-9.

Marco, E. M., Adriani, W., Ruocco, L. A., Canese, R., Sadile, A. G., & Laviola, G. (2011). Neurobehavioral adaptations to methylphenidate: the issue of early adolescent exposure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(8), 1722-1739.

Maturo, A. (2013). The medicalization of education: ADHD, human enhancement and academic performance. *Italian Journal of Sociology of Education*, *5*(3).

Mayes, S. D., Crites, D. L., Bixler, E. O., Humphrey, F. J., & Maltison, R. E. (1994). METHYLPHENDATE AND ADHD: INFLUENCE OF AGE, IQ AND NEURODEVELOPMENTAL STATUS. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *36*(12), 1099-1107.

McCarthy, S., Cranswick, N., Potts, L., Taylor, E., & Wong, I. C. K. (2009). Mortality associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment. *Drug safety*, *32*(11), 1089-1096.

McGee, M. (2012). Neurodiversity. *Contexts*, *11*(3), 12-13. <https://doi.org/10.1177/1536504212456175>

Merten, E. C., Cwik, J. C., Margraf, J., & Schneider, S. (2017). Overdiagnosis of mental disorders in children and adolescents (in developed countries). *Child and adolescent psychiatry and mental health*, *11*(1), 5.

Merzon, E., Gutbir, Y., Vinker, S., Golan Cohen, A., Horwitz, D., Ashkenazi, S., & Sadaka, Y. (2020). Early Childhood Shigellosis and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Population-Based Cohort Study with a Prolonged Follow-up. *Journal of Attention Disorders*, 1087054720940392.

Merzon, E., Manor, I., Rotem, A., Schneider, T., Vinker, S., Golan Cohen, A., Lauden, A., Weizman, A., & Green, I. (2020). ADHD as a Risk Factor for Infection With Covid-19. *Journal of Attention Disorders*, 1087054720943271. <https://doi.org/10.1177/1087054720943271>

Mohr-Jensen, C., Müller Bisgaard, C., Boldsen, S. K., & Steinhausen, H.-C. (2019). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence and the Risk of Crime in Young Adulthood in a Danish Nationwide Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *58*(4), 443-452. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.016>

Molina, B. S. G., Hinshaw, S. P., Arnold, L. E., Swanson, J. M., Pelham, W. E., Hechtman, L., Hoza, B., Epstein, J. N., Wigal, T., & Abikoff, H. B. (2013). Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)(MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments, and subsequent medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *52*(3), 250-263.

Molina, B. S. G., Hinshaw, S. P., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Vitiello, B., Jensen, P. S., Epstein, J. N., Hoza, B., Hechtman, L., & Abikoff, H. B. (2009). The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *48*(5), 484-500.

Moll, G. H., Hause, S., Rüther, E., Rothenberger, A., & Huether, G. (2001). Early methylphenidate administration to young rats causes a persistent reduction in the density of striatal dopamine transporters. *Journal of child and Adolescent Psychopharmacology*, *11*(1), 15-24.

Mosholder, A. D., Gelperin, K., Hammad, T. A., Phelan, K., & Johann-Liang, R. (2009). Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics*, *123*(2), 611-616.

Motaghinejad, M., Motevalian, M., & Shabab, B. (2016). Effects of chronic treatment with methylphenidate on oxidative stress and inflammation in hippocampus of adult rats. *Neuroscience Letters*, *619*, 106-113. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.015>

Motaghinejad, M., Motevalian, M., Shabab, B., & Fatima, S. (2017). Effects of acute doses of methylphenidate on inflammation and oxidative stress in isolated hippocampus and cerebral cortex of adult rats. *Journal of Neural Transmission*, *124*(1), 121-131. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1623-5>

Ney, P. G. (1967). Psychosis in a child, associated with amphetamine administration. *Canadian Medical Association Journal*, *97*(17), 1026.

Ng, Q. X., Ho, C. Y. X., Chan, H. W., Yong, B. Z. J., & Yeo, W.-S. (2017). Managing childhood and adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with exercise: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*, *34*, 123-128. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.08.018>

Ophir, Y. (in-preparation). *Evidence that ADHD is not purely a bio-medical disease*. Findings from 3 consecutive studies are available by the author.

Ophir, Y., & Shir-Raz, Y. (2020, August 20). Manipulations and Spins in Attention Disorders Research: The Case of ADHD and COVID-19. PsyArXive https://doi.org/10.31234/osf.io/dmu4j

Pies, R. W. (2019). Debunking the two chemical imbalance myths, again. *Psychiatric Times*, *36*(8).

Pievsky, M. A., & McGrath, R. E. (2018). Neurocognitive effects of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *90*, 447-455.

Piper, B. J., Ogden, C. L., Simoyan, O. M., Chung, D. Y., Caggiano, J. F., Nichols, S. D., & McCall, K. L. (2018). Trends in use of prescription stimulants in the United States and Territories, 2006 to 2016. *PloS one*, *13*(11), e0206100.

Pollak, Y., Poni, B., Gershy, N., & Aran, A. (2020). The role of parental monitoring in mediating the link between adolescent ADHD symptoms and risk-taking behavior. *Journal of attention disorders*, *24*(8), 1141-1147.

Proebstl, L., Kamp, F., Manz, K., Krause, D., Adorjan, K., Pogarell, O., Koller, G., Soyka, M., Falkai, P., & Kambeitz, J. (2019). Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: A systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies. *European Psychiatry*, *59*, 15-24.

Qato, D. M., Alexander, G. C., Guadamuz, J. S., & Lindau, S. T. (2018). Prescription Medication Use Among Children and Adolescents in the United States. *Pediatrics*, *142*(3), e20181042. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1042>

Quansah, E. (2017). Molecular and Neurochemical Effects of Methylphenidate on the Developing Brain.

Quansah, E., & Zetterström, T. S. C. (2019). Chronic methylphenidate preferentially alters catecholamine protein targets in the parietal cortex and ventral striatum. *Neurochemistry International*, *124*, 193-199. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.01.016>

Rashid, J., & Mitelman, S. (2007). Methylphenidate and somatic hallucinations. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*(8), 945-946.

Rosa-Neto, P., Lou, H. C., Cumming, P., Pryds, O., Karrebaek, H., Lunding, J., & Gjedde, A. (2005). Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *NeuroImage*, *25*(3), 868-876. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.031>

Rotem, A., Ben-Sheetrit, J., Newcorn, J., Danieli, Y., Peskin, M., Golubchik, P., Ben-Hayun, R., Weizman, A., & Manor, I. (2020). The Placebo Response in Adult ADHD as Objectively Assessed by the TOVA Continuous Performance Test. *Journal of Attention Disorders*, 1087054719897819. <https://doi.org/10.1177/1087054719897819>

Rubin, B. P. (2009). Changing brains: The emergence of the field of adult neurogenesis. *BioSocieties*, *4*(4), 407-424.

Sadasivan, S., Pond, B. B., Pani, A. K., Qu, C., Jiao, Y., & Smeyne, R. J. (2012). Methylphenidate exposure induces dopamine neuron loss and activation of microglia in the basal ganglia of mice. *PloS one*, *7*(3).

Sajja, R. K., Rahman, S., & Cucullo, L. (2016). Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *36*(3), 539-554.

Samea, F., Soluki, S., Nejati, V., Zarei, M., Cortese, S., Eickhoff, S. B., Tahmasian, M., & Eickhoff, C. R. (2019). Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: A neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

Schwarz, A. (2013). The selling of attention deficit disorder. *New York Times*, *14*.

Schwarz, A. (2017). *ADHD nation: Children, doctors, big pharma, and the making of an American epidemic*. Simon and Schuster.

Searight, H. R., & McLaren, A. L. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder: The medicalization of misbehavior. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, *5*(4), 467-495.

Shyu, Y.-C., Yuan, S.-S., Lee, S.-Y., Yang, C.-J., Yang, K.-C., Lee, T.-L., & Wang, L.-J. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophrenia Research*, *168*(1), 161-167. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033>

Simmons, J. P., Nelson, L. D., & Simonsohn, U. (2011). False-positive psychology: Undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychological science*, *22*(11), 1359-1366.

Spencer, T. J., Biederman, J., Madras, B. K., Faraone, S. V., Dougherty, D. D., Bonab, A. A., & Fischman, A. J. (2005). In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biological psychiatry*, *57*(11), 1293-1300.

Steen, R. G. (2011). Retractions in the scientific literature: is the incidence of research fraud increasing? *Journal of medical ethics*, *37*(4), 249-253.

Sterne, J. A. C., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., . . . Higgins, J. P. T. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ, 355*, i4919. doi:10.1136/bmj.i4919

Storebø, O. J., Krogh, H. B., Ramstad, E., Moreira-Maia, C. R., Holmskov, M., Skoog, M., Nilausen, T. D., Magnusson, F. L., Zwi, M., & Gillies, D. (2015). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *Bmj*, *351*.

Storebø, O. J., Pedersen, N., Ramstad, E., Kielsholm, M. L., Nielsen, S. S., Krogh, H. B., Moreira‐Maia, C. R., Magnusson, F. L., Holmskov, M., & Gerner, T. (2018). Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents–assessment of adverse events in non‐randomised studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(5).

Swanson, J., Arnold, L. E., Kraemer, H., Hechtman, L., Molina, B., Hinshaw, S., Vitiello, B., Jensen, P., Steinhoff, K., & Lerner, M. (2008). Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) Part I: Executive Summary. *Journal of Attention Disorders*, *12*(1), 4-14.

Swanson, J. M., Arnold, L. E., Molina, B. S. G., Sibley, M. H., Hechtman, L. T., Hinshaw, S. P., Abikoff, H. B., Stehli, A., Owens, E. B., Mitchell, J. T., Nichols, Q., Howard, A., Greenhill, L. L., Hoza, B., Newcorn, J. H., Jensen, P. S., Vitiello, B., Wigal, T., Epstein, J. N., Tamm, L., Lakes, K. D., Waxmonsky, J., Lerner, M., Etcovitch, J., Murray, D. W., Muenke, M., Acosta, M. T., Arcos-Burgos, M., Pelham, W. E., Kraemer, H. C., & the, M. T. A. C. G. (2017). Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *58*(6), 663-678. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12684>

Swanson, J. M., Cantwell, D., Lerner, M., McBurnett, K., & Hanna, G. (1991). Effects of stimulant medication on learning in children with ADHD. *Journal of Learning Disabilities*, *24*(4), 219-230.

The MTA Cooperative Group. (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*, *56*(12), 1073-1086.

Vaa, T. (2014). ADHD and relative risk of accidents in road traffic: A meta-analysis. *Accident Analysis & Prevention*, *62*, 415-425.

Visser, S. N., Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Holbrook, J. R., Kogan, M. D., Ghandour, R. M., Perou, R., & Blumberg, S. J. (2014). Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003–2011. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *53*(1), 34-46.

Visser, S. N., Danielson, M. L., Wolraich, M. L., Fox, M. H., Grosse, S. D., Valle, L. A., Holbrook, J. R., Claussen, A. H., & Peacock, G. (2016). Vital signs: national and state-specific patterns of attention deficit/hyperactivity disorder treatment among insured children aged 2–5 years—United States, 2008–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *65*(17), 443-450.

Vitiello, B. (2001). Long-Term Effects of Stimulant Medications on the Brain: Possible Relevance to the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *11*(1), 25-34. <https://doi.org/10.1089/104454601750143384>

Wang, G.-J., Volkow, N. D., Wigal, T., Kollins, S. H., Newcorn, J. H., Telang, F., Logan, J., Jayne, M., Wong, C. T., & Han, H. (2013). Long-term stimulant treatment affects brain dopamine transporter level in patients with attention deficit hyperactive disorder. *PloS one*, *8*(5).

Whitaker, R. (2005). Anatomy of an epidemic: Psychiatric drugs and the astonishing rise of mental illness in America. *Ethical Human Psychology and Psychiatry*, *7*(1), 23.

Whitaker, R., & Cosgrove, L. (2015). *Psychiatry under the influence: Institutional corruption, social injury, and prescriptions for reform*. Springer.

Whitely, M. (2012). The rise and fall of ADHD child prescribing in Western Australia: Lessons and implications. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *46*(5), 400-403. <https://doi.org/10.1177/0004867412444864>

Winterstein, A. G., Gerhard, T., Shuster, J., Johnson, M., Zito, J. M., & Saidi, A. (2007). Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, *120*(6), e1494-e1501.

Wolinsky, H. (2005). Disease mongering and drug marketing. *EMBO reports*, *6*(7), 612-614. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400476>

Wolraich, M. L., & Doffing, M. A. (2004). Pharmacokinetic Considerations in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder with Methylphenidate. *CNS Drugs*, *18*(4), 243-250. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418040-00004>

1. הערכת מספר הילדים המאובחנים בישראל עם הפרעת קשב חושבה על ידי (י"א) מתוך נתונים של קופת חולים לאומית שפורסמו במחקר עדכני על הפרעת קשב ומחלת הקורונה (Merzon, Manor, et al., 2020). מחקר זה התבסס על מדגם גדול של 14,022 רשומות רפואיות ושיעור האבחנה של הפרעת הקשב בקבוצת הגיל הרלוונטית (5-20) היה 20.25%. שיעורים דומים ואף גבוהים יותר נצפו על ידי (י"א) בשני מדגמים נוספים שאספתי בשנה האחרונה (2020) – מדגם מייצג של 502 צעירים (יהודים בני 18-30) שנאסף באמצעות חברת panel 4 all ומדגם 'כדור שלג' של 853 צעירים שנאסף בשיתוף עם חוקרים נוספים במסגרת מחקר על שימוש במסכים (Ophir, in-preperation). [↑](#footnote-ref-1)
2. שיעור הילדים שמקבלים תרופות להפרעת קשב חושב על ידי (י"א) מתוך מחקר עדכני על הפרעת קשב ומחלת השגלה (Merzon, Gutbir, et al., 2020). בדומה למחקר מהערת השוליים הקודמת (על הפרעת קשב ומחלת הקורונה), גם מחקר זה התבסס על רשומות רפואיות של קופת חולים לאומית. כ-8.8% מתוך מדגם ענק של 51,995 ילדים (5-18) קיבלו תרופות ממריצות להפרעת קשב. נציין כי שיעור זה (8.8%) הוא במידה מסוימת הערכת חסר משום שהוא מתייחס רק למקרים שבהם נרכשו לפחות שלושה מרשמים תוך 12 חודשים. [↑](#footnote-ref-2)
3. הפרעת קשב (ADHD/ADD) נכנסה למדריך האבחנות הפסיכיאטרי בשנת 1980. התיוגים הפסיכיאטרים שקדמו לה כללו שני תיוגים שמתייחסים לשיבוש פיזיולוגי במוח עצמו: Minimal Brain Damage ו- Minimal brain dysfunction (Lange et al., 2010). [↑](#footnote-ref-3)
4. הסיכון להטיה במחקרים נמדד באמצעות כלי בשם ROBINS-I (Sterne et al., 2016). מחקרים יכולים לקבל את אחד מארבע הציונים הבאים: Low risk, Moderate risk, Serious risk, and Critical risk of bias. [↑](#footnote-ref-4)