

אי ספיקת כליות חדה בעקבות מינון יתר של אופטלגין

תקציר:

אופטלגין (דיפירון) היא תרופה נפוצה והטיפול בה נרחב גם ללא מרשם רפואי. התרופה הודרה ממחסן התרופות בארצות הברית לפני שנים רבות עקב השפעות לוואי המטולוגיות ואלרגיות.

השפעת לוואי פחות ידועה של התרופה היא אי ספיקת כליות חדה המופיעה כשבוע לאחר נטילת התרופה, לעיתים קרובות במינון יתר, ואינה מלווה במיעוט מתן השתן או בהפרשת חלבון מרובה בו. הפרעה זו חולפת באופן עצמוני תוך כשבוע עד עשרה ימים, ואין צורך להיעזר בטיפול כליות חלופי או לבצע דיקור כליה. הסיבה לתופעה הזו נובעת ממנגנון הפעולה של התרופה, הפועלת כתרופה נוגדת דלקת או במנגנון של דלקת אינטרסטיציאלית של הכליה.

מובאת במאמרו הנוכחי פרשת חולה, אשר בעקבות נטילת כמות גדולה של אופטלגין סבל מתופעה זו, ומובאים נתונים מהספרות שבה נדון נושא זה.

ענבל גרינהאוס
שני עטיה-קוניו
מאיר מועלם

המחלקה לרפואה פנימית ה', מרכז רפואי שיבא, תל השומר, מסונף לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

מילות מפתח:

אופטלגין; אי ספיקת כליה; תרופות נוגדות דלקת; נפריטיס אינטרסטיציאלית.

Optalgin; Acute kidney injury; Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's); Interstitial nephritis

:KEY WORDS

מפרשת החולה

צעיר בן 25 שנים, בריא בדרך כלל, התקבל לבירור אי ספיקת כליות שנמצאה בבדיקות מעבדה שבוצעו בקהילה בעת בירור של כאבי בטן תחתונה והקאות. בבדיקות שבוצעו, נמדד ערך קריאטינין של 3.3 מ"ג/ד"ל, בעוד שבשנת 2017 ערך הקריאטינין היה 0.79 מ"ג/ד"ל. סקירת על שמע (אולטרסאונד) של הבטן שבוצעה בקהילה פורשה כתקינה. בקבלתו למחלקה התלונן החולה על חוסר תיאבון, ריבוי במתן השתן ותחושת צמא, וכאבי הבטן שבגינן הוחל הבירור פחתו.

באנמנזה דיווח החולה כי נטל 12–15 כדורי אופטלגין במנה אחת כשבוע טרם קבלתו למחלקה. הוא שלל נטילת תרופות ממשפחת ה-NSAIDs, ירידה בשמיעה, תפרחת, כאבים במפרקים, בצקות או תלונות של המטוריה, צריבה או דחיפות בנקיטת שתן.

בקבלתו לבית החולים בוצעה בדיקת טומוגרפיה מחשבית של הכליות בפרוטוקול אבנים, שלא הודגמו בה עדות לאבנים או הפרעה אורומכאנית אחרת. בדיקות המעבדה שבוצעו מפורטות בטבלה 1. כמו כן נבדקו שקיעת דם, "תבחיני קולגן" שכללו רמות משלים, נוגדנים נגד גרעין ANCA-PR3 ANCA-MPO, AntiGBM, Anti DNA שפורשו כולם כתקינים או שליליים. בירור אנמיה, תפקודי קרישה בסיסיים, גזים בדם, פרופיל השומנים בדם, בדיקות לשלילת דלקת כבד נגיפית ובדיקת HIV פורשו כולם כתקינים אף הם. בדיקת משקע השתן הייתה תקינה ותרבית השתן עקרה. במהלך אשפוזו נתן שתן בכמות רבה וטופל בנוזלים. שלושה ימים לאחר

הקדמה

מטאמיזול סודיום יוצר לראשונה בגרמניה על ידי חברת התרופות Hoechst AG בשנת 1920. התרופה בארץ מוכרת כאופטלגין (דיפירון), ומשמשת כאחת מתרופות נוגדות הכאב הנפוצות, הן בקהילה והן בבית החולים.

התרופה נאסרה לשימוש בארצות הברית בשנת 1977 על רקע אירועים של אגרנולוציטוזיס ואנמיה אפלסטית. השפעות לוואי נוספות שתוארו הן תגובה אלרגית בעור מסוג toxic epidermal necrolysis, מיעוט מי שפיר ותגובות אנפילקטואידיות. שיעור תופעות אלו הוערך בכ-25 לכל 100 מיליון הנוטלים את התרופה [1]. מנגנון פעילות התרופה שנוי במחלוקת, ויש המסווגים את האופטלגין כחלק ממשפחת התרופות נוגדות הדלקת שאינן סטרואידים (NSAID's). בשונה מהתרופות הנפוצות במשפחה זו, לדיפירון יש תכונות משככות כאב משמעותיות, בעוד שהתכונות נוגדות הדלקת פחות בולטות. בחלק מהתרופות ממשפחה זו תואר מנגנון הפעילות כמעכב בררני (סלקטיבי) של האנזים COX3 [2]. חלק מהחוקרים מסווגים את התרופה שלא כחלק מקבוצת ה-NSAID's, אלא כתרופה אנלגטית הפועלת בפריפריה במנגנון עצמאי שאינו תלוי במערכת האופיואידית האנדוגנית [3].

השפעת לוואי ידועה פחות, המשנית לטיפול בתרופה זו, היא אי ספיקת כליות. בפרשת החולה המובאת במאמר זה, מדווח על גבר צעיר שלקה באי ספיקת כליות חדה אשר הושרתה מטיפול במנה מוגזמת של אופטלגין. בהמשך מוצגת סקירת הספרות הדנה בתופעה זו.

טבלה 1:

בדיקות המעבדה של החולה

בדיקה (יחידות)	ערכי ייחוס	ערכים בקבלה	ערכים בשחרור	ערכים לאחר שבועיים
כדוריות דם לבנות (K/microL)	4-40.8	9.57	7.05	
המוגלובין (g/dL)	13.5-17.5	12.96	13.12	
טסיות (K/microL)	130-440	304	343	
שינן (mg/dL)	15-45	65	34	26
קראטינין (mg/dL)	0.67-1.17	3.2	1.55	0.99
גלוקוז (mg/dL)	70-100	139	97	103
אשלגן (meq/L)	3.5-5.2	3.9	4.2	4.3
נתרן (meq/L)	136-148	139	148	139
כלור (meq/L)	98-110	99	103	
סידן (mg/dL)	8.1-10.4	9.5	10.2	
מגנזיום (mg/dL)	1.9-2.7	2.4	2.3	
איסור שנתן לחלבון (g/24h)	0-0.08	0.23	0.14	
פינוי קריאטינין (ml/min)	80-120	56.4	64.3	

לסיכום

לעיתים נדירות, עלול אופטלגין להשרות אי ספיקת כליות חדה, לרוב כאשר התרופה ניטלת במינון מוגזם. תופעה זו טבה (benign) בדרך כלל ואינה מלווה מיעוט במתן השתן או בפרוטאינווריה משמעותית. ברוב המכריע של החולים אין צורך בטיפול כליות חלופי.

לנוכח שכחות הנטילה של אופטלגין, ראוי שתופעה זו תובא לידיעת הציבור הרפואי. עלינו לזכור שתופעה זו, אשר מנגנון פעילותה אינו ברור לחלוטין, כשהיא ניתנת ללא מגבלה וללא צורך במרשם רפואי, עלולה להשרות מצב זה העלול לסכן את המטופל [11].

מחבר מכותב: מאיר מועלם

המחלקה לרפואה פנימית ה'

מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

טלפון: 03-5302437, פקס: 03-5302462

דוא"ל: meir.mouallem@sheba.health.gov.il

התקבלותו ירד ערך הקריאטינין ל-1.55 מ"ג/ד"ל והחולה שוחרר לביתו. שבועיים מאוחר יותר ירד ערך הקריאטינין לנורמה.

דיון

הובאה במאמרנו פרשת חולה אשר סבל מכאב בטן ונטל מינונים מוגזמים של אופטלגין. שבוע לאחר מכן הופיעה אי ספיקת כליות חדה שממנה התאושש באופן ספונטני תוך זמן קצר. נשללו הסיבות השכיחות לאי ספיקת כליות, למעט הטיפול באופטלגין. אי ספיקת כליות המשנית לטיפול באופטלגין היא אירוע לא שכיח. בסקירת ה-PUBMED נמצאו כ-20 מאמרים הקושרים אי ספיקת כליות משנית לטיפול באופטלגין או נטילת יתר של התרופה. קבוצת החולים הגדולה ביותר (11 חולים) תוארה בישראל על ידי Hassan וחב' [4]. לפגיעה בכליות המשנית לאופטלגין יש שני מנגנונים אפשריים: האחד קשור לדיכוי ייצור פרוסטגלנדינים. בדרך זו מוקטנת הרחבת כלי הדם בפקעיות הכליה ובעורקים עקב עיכוב פעילות האנזימים ציקלואוקסיגנזה 1 ו-2 וייתכן שגם 3. עיכוב זה מוביל לירידה בזרימת הדם לכליה (renal plasma flow), ומשרה אי ספיקה טרום כליה [4-6].

המנגנון השני המוצע להסבר אי ספיקת כליות משנית לטיפול באופטלגין, נחשד להיות מנגנון אימונו-אלרגי המשרה נפריטיס אינטרסטיציאלית [7-9]. במאמר רטרופקטיבי נמצא, כי מתן אופטלגין במינון העולה על 2.5 גרם ביממה היווה גורם מנבא לאי ספיקת כליות חדה בחולים הנמצאים ביחידה לטיפול נמרץ, והוא עלול להשרות בעקבות זאת טיפול ממושך יותר בתרופות מכווצות כלי דם (וזופרסוריות) [10].

התמונה הקלינית באה לידי ביטוי כשבוע לאחר לקיחת התרופה ומתבטאת בכשל כליות חד ללא אוליגוריה ועם פרוטאינווריה שמתחת ל-1 גרם/24 שעות [4]. צורך בטיפול כליות חלופי (דיאליזה) תואר לעיתים נדירות ובמקרים הבודדים שדווחו, היו באלה שבהם לא הייתה ההתאוששות בתפקוד הכליות בתקופת זמן של שבוע עד 10 ימים [6,4]. הצורך בביופסיה מהכליה אף הוא אינו עולה על הפרק, עקב ההתאוששות המהירה של תפקודי הכליה.

ביבליוגרפיה

1. Andrade SE, Martinez C & Walker AM, Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. J Clin Epidemiol, 1998; 51: 1357-66.
2. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL & al, Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA, 2002; 99: 13926-31.
3. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J & al, Dipyrrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. FASEB J, 2007; 21: 2343-51.
4. Hassan K, Khazim K, Hassan F & Hassan S, Acute kidney injury associated with metimazole ingestion. Ren Fail, 2011; 33: 544-7.
5. Abu-Kishk I, Goldman M, Mordish Y & al, Transient renal insufficiency following dipyrrone overdose. Arch Dis Child, 2010; 95:233-234.
6. Redondo-Pachon MR, Enriquez R, Sirvent AE & al, Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metimazole. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014; 25:121-5.
7. Berruti V, Salvidio G, Saffioti S & al, Noramidopyrine (Metamizole) and acute interstitial nephritis.

- Nephro Dial Transplant, 1998; 13: 2110-2.
8. Whelton A, Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. Am J Med, 1999; 106: 13S-24S.
9. Martin-Navarro JA, Petkov-Stoyanov V, Gutierrez-Sanchez MJ & Pedraza-Cezon L, Acute renal failure secondary to interstitial acute nephritis and Fanconi syndrome for metamilazole and gemfibrozil. Nefrologia, 2016;36: 321-3.
10. Stueber T, Buessecker L, Leffler A & Gillmann HJ, The use of dipyron in the ICU is associated with acute kidney injury: A retrospective cohort analysis. Eur J Anaesthesiol, 2017; 34: 673-80.
11. Bigotte Vieira M, Neves JS, Baptista RB & al, Prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs to patients with diabetes mellitus in Portugal. Acta Med Port, 2019; 32: 119-25.

כרוניקה

חיידקים קומנסלים עלולים להגביר אלימות של חיידקים פתוגנים



המכילים פפטידוגליקן חלקיקי (PTG) המתבטא על פני שטח דופן החיידק. PTG משפר את הישרדותם של חיידקי סטפילוקוק בתאי מערכת החיסון הראשונית, כלומר מאקרופגים וניטרופילים, ובכך מקל על זיהום מערכתי.

החוקרים מדגישים כי מנגנון זה אינו נתמך על ידי קולטנים מוכרים דוגמת Nod, Myd88 או מערכת האינפלאמזום. איתן ישראלי

המיקרוביום הוא תערובת של מיקרואורגניזמים המתקיימים בסימביוזה, או בשווי משקל, עם המאכסן. עם זאת, לעתים סימביוזה זאת נפגמת, ואז הפתוגן מסוגל לשגשג ולגרור מחלות. אחת הדוגמאות היא החיידק סטפילוקוק זהוב, המגיח ממקום מושבו בעור וגורם למחלות עור או למחלות מערכתיות. **בולדוק** וחב' (Nature Microbiol 2018;3:881) מצאו, כי התפרצות מסוג זה מתרחשת בתיווך חיידקים קומנסלים לא פתוגנים,

כרוניקה

האם ניתן למגר את המחלות הזיהומיות והאם זה כדאי?



הקבועים של הנגיף עשויים לשפר את המערכת למיגור הנגיף, אך כאמור, המאגר בטבע הוא אינסופי. חיידקים מציבים בעיה עקרונית למיגור, מאחר שרובם מסוגלים להתרבות גם מחוץ לגוף חי, וחלקם נמצא ברקמות הגוף ובחלליו, ללא גרימת מחלה. התפרצות המחלה מתרחשת כאשר יש שינויים בתנודות מערכת החיסון של המאכסן, או עקב טיפולים בתרופות המדכאות מערכת חיסון או אנטיביוטיקה. חיידקים דוגמת פסידומנס או נגי חיידקים מסוגלים לשרוד בסביבה חיזונית או בבתי חולים זמן רב, ויש קושי למגר אותם. בנוסף, לחלק מהם יש מאגרים בבעלי חיים דוגמת א' קולי פתוגני הנמצא במעי בקר, או חיידק הדבר הנפוץ במכרסמים, כולל במדינות מפותחות כמו ארה"ב.

היבט אחר של סוגיה זו הוא: האם תוך מיגור מיקרואורגניזם מסוים, לא יהיה המאכסן פגיע יותר לזיהומים על ידי פתוגנים אחרים, או שמא עלולות להתפתח מחלות מערכתיות אחרות? לדוגמה, מיגור המלריה באי סרדיניה גרם לעלייה משמעותית במחלת הזאבת בקרב התושבים, ועדויות נוספות קיימות לכך שמיגור מחלות טפיליות דוגמת תולעי מעיים גורם להתפרצות מחלות אוטואימוניות. אחת הדילמות בסוגיה זו היא האם למגר את החיידק הליקובקטר פילורי מהקיבה. חיידק זה קשור עם 95% של כיבי תריסרון ו-75% ממקרי כיבי הקיבה. ניתן למגר באמצעות אנטיביוטיקה, אך יש עדויות כי מיגור גורם להגברה בהיארעות רפלוקס ואדנוקרצינומה של הושט. כמו כן, סילוק החיידק גורם להגברת ההפרשה של גרלין, הורמון הרע - תופעה שעלולה להבא להשמנת יתר ולתסמונת מטבולית. התופעה של עמידות חיידקים לאנטיביוטיקה תורמת אף היא לבעיית המיגור, ולמעשה זו משימה בלתי אפשרית וייתכן שגם לא כדאית במקרים רבים (Frontiers in Immunol 2011;2:article 53).

איתן ישראלי

במאמר דעה בכתב העת Frontiers in Immunology, מתייחס **קלארק ראסל** לסוגיה: האם ניתן למגר את המחלות הזיהומיות והאם כדאי כלל להקצות משאבים למטרה זאת. עד עתה מוגור רק שתי מחלות זיהומיות מעל פני כדור הארץ: אבעבועות שחורות, שבשנת 1979 הכריז ארגון הבריאות העולמי שמוגרה, ומחלת דבר הבקר (Rinderpest), שמוגרה בשנת 2011. שתי מחלות אלה נגרמות על ידי נגיפים, שהם טפילים תוך תאיים אובליגטוריים, כאשר נגיף הווריליה הגורם לאבעבועות שחורות מדביק רק בני אדם ואין לו כל מאגר בטבע.

המערכת לחיסון כל אוכלוסיית כדור הארץ לא פסחה גם על האזורים הנידחים ביותר, ולכן צלחה. לעומת זאת, המאמצים למגר את נגיף הפוליו עדיין לא צלחו, אך עד שנת 2006 הופחת שיעור הלוקים במחלה זו ב-99%, עקב המערכת לחיסון שכללה תרכיבים מומתים ומוחלשים הניתנים דרך הפה. המחלה עדיין אנדמית במספר מדינות דוגמת הודו, פקיסטן ומספר מדינות באפריקה, והקשיים למתן חיסונים אלו הם בעיקרם תפעוליים. התופעה של חזרת הנגיף המוחלש לאלימות ותפוצתו בקרב קופים, פוגמת במאמצי המיגור. עם זאת, מיגור הנגיף ממדינות אמריקה מצביע על כך שאפשרות זאת קיימת. נגיפים אחרים דוגמת קבוצת השלבת (הרפס), מסוגלים להשתמר בתאי עצב שנים רבות ולהתפרץ מפעם לפעם, ומערכת לחיסון כל האוכלוסייה צריכה להתבצע עד שאחרון הנגיפים בקרבה נעלם.

נגיף השפעת מציב קשיים אחרים למיגור, מאחר שהוא משתנה תדיר על ידי מוטציות ושחלוח המטען הגנטי שלו בין זנים, תוך הדבקת בעלי חיים רבים, דוגמת חזירים ועופות. התרכיבים העונתיים מפחיתים את שיעורי ההדבקות בשפעת, אך אינם מסוגלים לחסלה. פיתוחים חדשים של תרכיבים המכוונים לחלקים