

השפעות ליתיום על תפקוד הכליות: חוות דעת מומחים ואלגוריתם טיפולי

שם המאמר: Lithium effects on renal functioning: an expert opinion and management algorithm
כתב עת: International Journal of Bipolar Disorders | **פורסם:** 2026, כרך 14, מאמר 22 (התקבל 5 בדצמבר 2025, פורסם מקוון 25 באפריל 2026) | **Impact Factor:** 3.5 (2024, לפי דף כתב העת הרשמי ב-Springer Nature Link)
מחברים: Charlotte Strandhave (ראשונה) ... René Ernst Nielsen (אחרון, מחבר מכותב) — בשם הצוות המשותף "Role of Lithium In Bipolar Disorder" מטעם ISBD ו-IGSLi

הערה: מדובר במאמר "חוות דעת מומחים" (Expert Opinion) בעל מבנה תקציר פורמלי (מטרה/שיטות/תוצאות/מסקנות), אך ללא חיפוש שיטתי בבסיסי נתונים, קריטריוני הכללה/הדירה מוגדרים מראש, או דירוג איכות מובנה — כפי שהמחברים עצמם מציינים במפורש בפרק "Approach to evidence and scope". לכן זהו שילוב של סקירה נרטיבית וקונצנזוס מומחים, ולא סקירה שיטתית קלאסית.

מטרה

המאמר עוסק באיזון הקריטי בין יעילותו הטיפולית של ליתיום בהפרעות מצב רוח חוזרות לבין תופעות הלוואי הכלייתיות הפוטנציאליות שלו. מטרתו לספק הנחיות מבוססות-ראיות לשיפור קבלת ההחלטות הקלינית, למניעת הופעת פגיעה כלייתית הנגרמת מליתיום ולצמצום הסיכונים הכרוכים בה.

שיטות

בוצעה סקירה מקיפה של מחקרים אפידמיולוגיים, תצפיתיים וניסיוניים על פגיעה כלייתית הנגרמת מליתיום, בדגש על הפתופיזיולוגיה, הביטויים הקליניים וגורמי הסיכון. כפי שהמחברים מציינים במפורש, לא בוצע חיפוש שיטתי בבסיסי נתונים, לא הוגדרו קריטריוני הכללה/הדירה מראש, ולא יושמו נהלי דירוג איכות מובנים; הראיות נבחרו על בסיס רלוונטיות קלינית, איתנות מתודולוגית ורלוונטיות עדכנית, בדגש על מחקרי עוקבה גדולים מבוססי-אוכלוסייה, ניתוחי מרשמים ארציים עם קבוצות השוואה מתאימות, ומסמכי הנחיה בינלאומיים. קונצנזוס מומחים שולב עם נתונים עדכניים לפיתוח אלגוריתם ניהולי למעקב כלייתי והתערבות.

תוצאות — יעילות הליתיום וסיכון כלייתי מלי

ליתיום נותר אבן הפינה לייצוב מצב הרוח בהפרעה ביפולרית, עם ראיות איתנות לתפקידו במניעת הישנות ובהפחתת סיכון אובדני (מטא-אנליזות מדווחות על הפחתה של כ-60% בהתנהגות אובדנית לעומת פלצבו/מייצבי מצב רוח אחרים). יעילותו הודגמה גם בתנאי עולם אמיתי, כך שניתן לשקול טיפול תחזוקתי גם ללא ידע מוקדם על תגובה אקוטית קודמת — בשונה משאר מייצבי מצב הרוח. בעוד שפגיעה כלייתית קלה עד בינונית מוכרת כגורם סיכון, מחקרים חדשים יותר מראים שיעור נמוך יותר של תוצאות חמורות (כגון מחלת כליות סופנית המצריכה דיאליזה או השתלה) בהשוואה למחקרים ישנים יותר, בעיקר בזכות ניטור הולם.

תוצאות — סיכום מחקרי עוקבה מרכזיים

המאמר מציג טבלה מסכמת (Table 1) של תשעה מחקרי עוקבה/מרשמים מרכזיים, המדגישה ניתוק עקבי בין זיהוי מוגבר של CKD קל לבין היעדר עודף סיכון ברור למחלת כליות סופנית (ESKD) במחקרים עדכניים עם קבוצת השוואה:

- **Bendz 2010** (שוודיה): שכיחות ESKD פי 6 מהאוכלוסייה הכללית — סמן היסטורי ללא התאמה לקבוצת השוואה.
- **Aiff 2014**: שכיחות 1.5% מול 0.19% כללית — כנראה מושפע מדפוסי איתור.
- **Close 2014** (בריטניה): יותר מפי 2 שיעור CKD דרגה 4-5 בחשופים לליתיום לעומת ביפולרים שאינם — מספרים מוחלטים נמוכים.
- **Shine 2015** (בריטניה): HR 1.93 ל-CKD דרגה 3 — כנראה הטיה בעקבות ניטור (surveillance bias).
- **Kessing 2015** (דנמרק, רישום ארצי): ללא עלייה מובהקת ב-ESKD, ללא יחס מינון-תגובה.
- **Hayes 2016** (propensity-matched): ללא קשר בין חשיפה לליתיום ל-CKD 4-5.

- **Bosi 2023** (שוודיה, n=10,946, מעקב חציוני 4.5 שנים): ליתיום לא הגביר סיכון להתקדמות CKD (HR 1.11, 95%CI 0.86) (1.45) או לפגיעה כליתית חדה (HR 0.88) לעומת valproate; סיכון מצטבר ל-10 שנים כמעט זהה (8.4% מול 8.2%). הסיכון עלה עם עצימות החשיפה: כל 500 יחידות מינון-יומי מוגדר נוספות הגבירו סיכון ב-30%, ורמות סרום חציוניות מעל 1.0 מילימול/ליטר שילשו את הסיכון (אך היוו רק 3% מהבדיקות).
- **Gislason 2024** (איסלנד, n=3,198): CKD דרגה 3-5 התפתחה ב-10.4% מהמטופלים בליתיום מול 3.0% בביקורת (HR מתוקן 1.90). הסיכון עלה בחדות עם רמת סרום ממוצעת: HR 2.93 לרמות 0.60-0.79 מילימול/ליטר, HR 4.31 לרמות 0.80-0.99, ללא עודף סיכון ברמות 0.30-0.59.
- **Chan 2025** (הונג קונג, n=7,029, מעקב ממוצע 8.4 שנים): ליתיום נקשר לסיכון גבוה ב-35% ל-CKD דרגה 3+ (HR 1.35) אך לא ל-ESKD, באופן תלוי-מינון.

תוצאות — פתופיזיולוגיה

הסיבוכים הכלייתיים העיקריים הם עמידות לוואזופרסין ארגינין (AVP-R), בעבר "סוכרת אינסיפידוס נפרוגנית" ונפרופתיה אינטרסטיציאלית כרונית המתקדמת ל-CKD; פחות שכיחים חמצת צינורית כליתית ותסמונת נפרוטית. מנגנון ה-AVP-R מבוסס יחסית: ליתיום נכנס לתאי האספה דרך תעלת הנתרן האפיתליאלית (ENaC), ומפריע לשילוב תעלות המים אקוופורין-2 (AQP2) בקרום התא באמצעות הפחתת cAMP ופעילות פרוטאין קינאז A, מה שגורם לעמידות להורמון האנטי-דיורטי. מעורבים גם מנגנונים נוספים: פעילות מוגברת של COX-2 ופרוסטגלנדין E2, ועיכוב האנזים GSK3 המווסת תעלות AQP2. מנגנון הנפריטיס האינטרסטיציאלית הכרוני פחות מובן, אך במודלים בחיות נצפית פגיעה בצינורות האספה עם דלקת אינטרסטיציאלית, פיברוזיס ושחזור ציסטי; חסימה פרמקולוגית של ENaC מגבילה את כניסת הליתיום התוך-תאי ומאטה התקדמות פיברוזיס. ביופסיות כליה מראות פיברוזיס אינטרסטיציאלי, ניוון צינוריות ומיקרוציסטות בצינוריות הדיסטליות; פגיעה בגלומרולי (glomerulosclerosis) היא אירוע מאוחר.

תוצאות — ביטויים קליניים וניטור

AVP-R מופיע ב-3%-17% מהמטופלים, בעוד פוליאוריה במידה כלשהי (הגדרה: מעל 40 מ"ל/ק"ג/יום, כ-3 ליטר/24 שעות) מופיעה ב-20%-87% מהחשופים; בניגוד ל-CKD (המופיע בדרך כלל לאחר שנים רבות), AVP-R יכולה להופיע כבר 2-4 חודשים מתחילת הטיפול. נפריטיס אינטרסטיציאלי כרוני הוא לרוב א-סימפטומטי עד לפגיעה משמעותית בתפקוד (CKD-4/5); לכן סקירה שגרנית חיונית. לפני התחלת טיפול ואחת-פעמיים בשנה לאחר מכן מומלץ להעריך קריאטינין בסרום, BUN, eGFR, נתון, אשלגן וסידן, וכן תפקודי תריס/פאראתירואיד ו-ECG. מינון יומי בודד (לעומת פיצול למספר מנות) נקשר ככל הנראה לפחות נזק כליתי. יעדי ריכוז סרום תחזוקתיים למבוגרים: 0.4-0.8 מילימול/ליטר לגילאי 60-79, ו-0.4-0.7 לגילאי 80+.

תוצאות — ניהול טיפולי של AVP-R ופגיעה כליתית

המאמר מציג אלגוריתם (איור 1) לאבחון וניהול AVP-R: שאילת שאלות שגרניות על פוליאוריה/נוקטוריה/פולידיפסיה בכל ביקור; אישור באמצעות איסוף שתן 24 שעות במקרה של תסמינים בולטים; שימוש במינון היעיל הנמוך ביותר במתן יומי בודד; ובמקרה הצורך — טיפול off-label במשתן חוסך-אשלגן אמילוריד (5 מ"ג פעם-פעמיים ביום למשך 2-4 שבועות, עולה ל-10 מ"ג תחזוקה), המפחית נפח שתן ומעלה אוסמולריות תוך חסימת כניסת ליתיום לתאים. ספירונולקטון לא הוכח יעיל ל-AVP-R ואף עלול להעלות ריכוזי ליתיום בסרום (סיכון רעילות מוגבר) — יש לנטר מקרוב. תיאזידים (הידרוכלורתיאזיד) הם אופציה נוספת אך עם ראיות דלות באדם ועם סיכון להחמרת הרעלת ליתיום עקב דלדול נפח. NSAIDs (במיוחד אינדומטצין) עשויים להקל AVP-R אך מוגבלים בשל רעילות כליתית; תרופות נוספות (אספירין, סטטינים, אליסקירן, פרסוגרל, סילדנפיל) נחקרו רק בחיות. לגבי פגיעה כליתית מבנית — ניטור סדיר של קריאטינין הוא מערכת ההתראה המוקדמת היחידה האמינה; ביופסיה שמורה לספק אבחנה. אין התערבות שהוכחה כמונעת ביעילות התקדמות מלבד הפסקה מוקדמת של הליתיום. מעכבי SGLT2 (דפגליפלזין, קנגליפלזין, אמפגליפלזין) — אף שאין נתוני ניסוי אקראי באוכלוסיית הפרעות מצב רוח — מראים בראיות תצפיתיות שיפור במסלולי eGFR, וניתן להמשיכם כל עוד $eGFR \geq 20$, תוך ניטור זהיר של רמות ליתיום (אינטראקציה פרמקוקינטית תיאורטית אפשרית).

תוצאות — המשך/הפסקת טיפול ו'נקודת האל-חזור' הכליתית

ההחלטה על הפסקת ליתיום צריכה להיות מותאמת אישית, תוך שקלול יציבות מצב הרוח, זמינות וסבילות חלופות, קצב הידרדרות כליתית, גיל וסיכונים מתחרים, ותופעות לוואי נוספות — ובאופן מרכזי, סיכון אובדני (שכן הפסקת ליתיום נקשרת לעלייה חולפת בהתנהגות אובדנית). מטבלה מסכמת של מחקרי הפסקה (Table 7) עולה כי שיפור או ייצוב תפקוד כליתי לאחר הפסקה נצפה בעיקר כאשר ה-eGFR בעת ההפסקה עולה על כ-30-40 מ"ל/דקה/1.73 מ"ר (למשל: מחקר הולנדי — 70% מהמטופלים עם CKD

4-5 השתפרו או לפחות חצו את קצב הידרדרותם, בתנאי ש-eGFR בהפסקה עלה על ~30; מחקר שוודי — שינוי קצב הידרדרות שנתי מ-1.6 ל-0 מ"ל/דקה למשך 5 שנים, שחזר ל-1.7 עם חידוש הטיפול). מתחת לסף זה, המחברים מציעים את המושג הפרגמטי "נקודת אל-חזור" כליינית — לא כסף חד וקשיח, אלא כאזור מעבר שמעברו נזק מבני שולט וסיכוי להחלמה משמעותית לאחר הפסקה קטן. ליתיום בדיאליזה תחזוקתית אפשרי בזהירות (מתן המנה המלאה לאחר כל מפגש דיאליזה, ריכוזי שפל טרום-דיאליזה מומלצים 0.4-0.6 מילימול/ליטר), עם צורך בשיתוף פעולה הדוק בין פסיכיאטר, נפרולוג וצוות דיאליזה.

מסקנות

ליתיום נותר טיפול יקר-ערך להפרעות מצב רוח חזרות, ויתרונותיו עולים לרוב על הסיכונים כאשר מנוהל כראוי. המאמר מספק מסגרת מעשית לקלינאים לטיפול בחששות כלייתיים, בדגש על ניטור שיטתי וטיפול מותאם אישית. מומלץ הפניה לנפרולוג כאשר eGFR יורד מתחת ל-60 מ"ל/דקה/1.73 מ"ר, וניהול משותף הדוק כאשר eGFR מתקרב ל-30, בייחוד בהידרדרות מהירה, אירועי הרעלה חוזרים, או תחלואה נלווית משמעותית. עם זאת, קיימים תרחישים שבהם הסיכון הנפרולוגי עולה על התועלת הפסיכיאטרית (CKD מתקדם, הידרדרות eGFR מהירה ומתמשכת, תחלואה כלייתית נלווית משמעותית). ביופסיית כליה שמורה למקרים נבחרים של ספק אבחנתי. באופן כללי — טיפול בליתיום אינו צריך להישלל או להימשך באופן רפלקסיבי אך ורק על בסיס חשש כלייתי, אלא להיות מבוסס הערכה מותאמת-אישית ומעקב מגמתי (trajectory-based) תוך קבלת החלטות משותפת.

מגבלות

המחברים עצמם מציינים במפורש כי זהו מאמר חוות-דעת מומחים ולא סקירה שיטתית — ללא חיפוש שיטתי בבסיסי נתונים, קריטריוני הכללה/הדירה מוגדרים מראש, או דירוג איכות מובנה; הבחירה בראיות מבוססת שיקול דעת קליני ולא פרוטוקול שיטתי, מה שעלול להכניס הטיה סלקטיבית. מגבלות נוספות עולות מתוך המחקרים הנסקרים עצמם ומצוינות על ידי המחברים: מרבית מחקרי העוקבה בנושא ESKD כפופים להטיית ניטור (surveillance bias) — מטופלים בליתיום עוברים בדיקות תכופות יותר, ולכן CKD קל מזוהה אצלם ביתר קלות מאשר בקבוצות השוואה; קיים בלבול פוטנציאלי (confounding by indication) בין הפרעה ביפולרית עצמה, תחלואה נלווית, ותרופות אחרות (כגון תרופות נוגדות דיכאון, NSAIDs) כמשתנים מתערבים; ורוב הראיות על "נקודת האל-חזור" הכלייתית מבוססות מחקרי עוקבה תצפיתיים (לא ניסויים אקראיים), כך שסיביות אינה ודאית לחלוטין. כן, אין נתוני ניסוי אקראי לגבי שימוש במעכבי SGLT2 באוכלוסיית הפרעות מצב רוח.

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

המסר המרכזי הוא שליתיום נותר טיפול קו-ראשון בעל ערך יוצא דופן בהפרעה ביפולרית — הן במניעת הישנות והן בהפחתת סיכון אובדני — וכי הראיות העדכניות מרגיעות במידה רבה את החשש מ-ESKD, אף שסיכון להתקדמות ל-CKD קל-בינוני קיים ותלוי-מינון/רמת-סרום. הפחד מפני נזק כלייתי אינו צריך למנוע מרופאים להתחיל או להמשיך טיפול בליתיום, אלא להנחות ניטור שיטתי, מינון יומי בודד, שאיפה לרמת הסרום היעילה הנמוכה ביותר, והפניה מוקדמת לנפרולוג.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: ברמה הקלינית — יש לבצע הערכת תפקוד כלייתי בסיסית לפני התחלת ליתיום ומעקב שנתי-דו-שנתי; לשאול באופן שגרתי על תסמיני AVP-R; להעדיף מינון יומי בודד ורמת סרום נמוכה יעילה; ולהפנות לנפרולוג כאשר eGFR < 60 (וניהול משותף הדוק כאשר eGFR מתקרב ל-30). החלטת המשך/הפסקת טיפול צריכה להיות מותאמת-אישית ולא רפלקסיבית, עם שקלול מפורש של סיכון אובדני. ברמת המחקר — נדרשים נתוני ניסוי אקראי על מעכבי SGLT2 באוכלוסיית הפרעות מצב רוח, מחקר נוסף על מגננון הנפריטיס האינטרסטיציאלי הכרוני, ואימות פרוספקטיבי נוסף של מושג "נקודת האל-חזור" הכלייתית (30-40 מ"ל/דקה) ככלי להחלטה קלינית.

דיסקליימר

סיכום זה הופק באמצעות כלי בינה מלאכותית (Claude, Anthropic) על בסיס טקסט המאמר שהועלה, ומיועד לשימוש פנימי-חינוכי (הכשרת מתמחים) בלבד. הסיכום עשוי להכיל אי-דיוקים, השמטות או פרשנות שגויה של הממצאים המקוריים — בפרט לאור ריבוי הנתונים המספריים והטבלאות במאמר זה — ואינו תחליף לקריאת המאמר המלא, במיוחד לפני יישום קליני של המלצות מינון, ניטור, או טיפול תרופתי (כגון אמילוריד, תיאזידים, או מעכבי SGLT2). נתון ה-Impact Factor אותר באמצעות חיפוש רשת חיצוני ולא מתוך המאמר עצמו; מקורות שונים ברשת הציגו ערכים שונים במקצת (בטווח כ-3.2-4.5) — מומלץ לאמת נתון זה בעצמכם טרם הצגתו הלאה. אין להסתמך על מסמך זה כמקור בלעדי להחלטות קליניות, אקדמיות או פרסומיות.