

אמוניה ומלחי אמוניום: תרופה ורעל, מיתוס ומציאות היסטורית

יורם פינקלשטיין¹, חנן שניידר², אורי וורמסר³

¹המח' לנירולוגיה, מרכז רפואי שערי צדק ירושלים, מסונף לפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב, ²המערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי כרמל, חיפה, ³הפקולטה למדעי הטבע, גבעת רם, האוניברסיטה העברית בירושלים

ת ק צ י ר

האמוניה ומלחיה הסבו לאחרונה את תשומת לב הציבור, במהלך המשבר במשק המים בישראל ובהקשר לסוגייה של איכות הסביבה. העניין החדשתי הגיע לשיאו עם מתן ההנחיה לתושבי גוש דן להימנע משתיית מי ברז, בעקבות חדירתם של מלחי אמוניה למערכת המוביל הארצי. בתודעה הציבורית נתפס אמוניה כרעל מובהק. עם זאת, ההתייחסות בתחום הרפואה בכלל ובתחום הטוקסיקולוגיה בפרט לתרכובות אמוניום, שונה לחלוטין מההתייחסות לאמוניה. מלחי אמוניום, כגון אמוניום דו-פחמתי, נחשבים כבעלי רעילות נמוכה. מלחים אלה נכללים באופן נרחב בתרופות ובתוספי מזון. מכאן, שהימצאות מלחי אמוניום במי-שתייה אכן עלולה להעיד על זיהום המים, אך כשלעצמה אין היא גורמת להרעלה או לאירוע בעל משמעות טוקסיקולוגית.

ה ק ד מ ה

האמוניה ומלחיה עוררו לאחרונה את תשומת לב הציבור, במהלך המשבר במשק המים בישראל ובהקשרים אקטור-אליים של בטיחות ואיכות מי השתייה. העניין הציבורי בנושא זה הגיע לאחד משיאי עם מתן ההנחיה לתושבי גוש דן בקיץ 2001 להימנע משתיית מי ברז, בעקבות חדירתם של מלחי אמוניום למערכת המוביל הארצי. מגיעת השתייה ממי המוביל הארצי נבעה בעיקרה משיקולים טוקסיקולוגיים. על-פי הדיווח העיתונאי מיום האירוע, הודגמה במימצאים חריגה של עד פי 30 בריכוז האמוניה במים, וכי הסיבה המרכזית לקבלת החלטה זו הייתה מצב ביטחוני רגיש, שהעלה את החשש לזיהום המים בשל הרעלה מכוונת [1]. בתודעה הציבורית נתפסת האמוניה כרעל מובהק. ואכן, מתאפיין גז זה בריח מרתיע, שניתן לחוש בו כבר בריכוז של 30 ppm (שלושים חלקים למיליון). גירוי הלחמית וריריות דרכי-הנשימה נגרם אף הוא בריכוז נמוך יחסית של 50 ppm, בעוד שתסמינים בריאות ניכרים בריכוזים העולים על 1000 ppm, עד להסתמנות קטלנית בריכוזים של כ-1500 ppm [2]. הכויה מריכוזים גבוהים של אמוניה גורמת לנמק נוזלי (liquefaction necrosis) ברקמות הפגועות. רעילותה העצבית של האמוניה נחשבת לבסיס הפתופיסיולוגי של פרע התיפקוד המוחי (cerebral dysfunction) בעת תרדמת הכבד (hepatic coma) [3]. חשיפות משמעותיות לאמוניה מתרחשות בעת דליפה ממכליות או בתאונות במתקנים תעשייתיים, בהם מאוחסנת אמוניה נוזלית בלחץ גבוה.

הצריכה של מלחי אמוניום נדיפים הייתה נפוצה בעבר.

Key words: ammonia; bicarbonate; ammonium salts; systemic toxicity; oral ingestion.

בספרות של תחילת המאה העשרים נכתבו תיאורים עשירים על נשות החברה הגבוהה שנוקקו להרחת 'מלחי נשדור' (נשדור, השם העברי לאמוניה, שמקורו בפרסית). מלחים נדיפים אלה, המדיפים ריח קל של אמוניה, השיבו את נפשן הענוגה (היסטריונית בדרך-כלל) טרם ההתעלפות או מיד לאחריה.

מלחי אמוניום הם תרכובות השונות במאפייניהן מתרכובת-האם אמוניה, גם כאשר הן מדיפות ריח קל של אמוניה. ההתייחסות הרפואית בכלל והטוקסיקולוגית בפרט לתרכובות אמוניום, שונה לחלוטין מההתייחסות לאמוניה. אמוניה (NH_3) היא גז חסר צבע, רעיל ומסיס במים, ותמיסה רוויה מכילה 36.9% אמוניה. ניתן להפיקה בקנה-מידה תעשייתי מחנקן ומימן בנוכחות זרז. אמוניה מגיבה עם חמצן אטמוספרי בנוכחות פלטינה (כורז) והופכת לחומצה חנקתית. גז האמוניה מסייע בעיקר לקירור וכדלק לטילים. נהוג להפוך את גז האמוניה לנוזל בתהליך של דחיסה, באמצעות גילי מתכת העמידים בפני לחץ. אמוניה מגיבה עם חומצות ויוצרת מלחי אמוניום על-ידי הוספת פרוטון למולקולה (NH_4^+), כגון אמוניום כלורי, אמוניום פחמתי ואמוניום דו-פחמתי. מלחי אמוניום מנוצלים כחומרי דישון. מלחי אמוניום רביעוניים משמשים כורזים (קטליזטורים) בתגובת מעבר שלבים (phase transfer — דהיינו, במעבר בין מצבי צבירה שונים) [4]. תרכובות אמוניום רביעוניות חוצות היטב את המחסום דם-מוח. לאחדות מהן פעילות אנטגוניסטית בעת קשירתן לקולטנים מוסקריניים. עובדה זאת מהווה נתון ביצירתן של תרופות בתחום הנירולוגי [5], כגון התרופה טוקסוגונין (Obidoxime) הניתנת כטיפול אנטידוטאלי סגולי בנפגעים מהרעלת זרחנים אורגניים [6]. כפי שעולה מסקירת הספרות בתחום הפארמקולוגיה והטוקסיקולוגיה, אחדים ממלחי האמוניום אינם נחשבים רעילים. בדורות קודמים נמצאו מלחי אמוניום ותמיסות אמוניה בטיפול רפואי נרחב. גם כיום עדיין מוקצה להם מקום בארסנל התרופתי, ביישומים ייעודיים. המלח אמוניום דו-פחמתי (ammonium bicarbonate) הוא דוגמה מובהקת לכך.

אמוניום דו-פחמתי — מאפיינים פיסיקליים

אמוניום דו-פחמתי הוא חומר גבישי או פריזמטי, מבריק, חסר צבע או לבן. חומר זה מדיף ריח חלש של אמוניה, יציב יחסית בטמפרטורת החדר ומתפרק לאחר חימום ב-60 מ"צ. הוא איננו עמיד בחומצות או בבסיסים מאכלים (corrosive). אמוניום דו-פחמתי מהווה בסיס חלש. בריכוז 0.1 N בתמיסה מימית נמדד $\text{pH} = 7.8$. המסתו במים יוצרת תגובה הגורמת לקירור הסביבה (negative heat of solution): המסת 1 ק"ג מהחומר ב-5 ליטר מים בטמפרטורה של 17 מ"צ מורידה את טמפרטורת המים ל-7 מ"צ.

חוזקה של החומצה המלחית המופרשת מהקיבה ($\text{pH}=0.8$) [12].

הטיפול התרופתי באמוניום דו־פחמתי

הטיפול הרפואי הנרחב במלחי אמוניה מתועד בספרות הרפואית ההיסטורית, כדוגמת המהדורה הראשונה של Merck's Manual of the Materia Medica [13]. בספר זה, שיצא לאור בסוף המאה התשע־עשרה, מסוכמות ההוריות הרפואיות הטיפוליות של התרופות וסיווגן. רשימת התרופות בחלקו הראשון של הספר, מוגדרת על־ידי המחברים כ־"החומר הרפואי הנמצא כטיפול עדכני על־ידי הרופאים האמריקניים". חלקו הראשון של הספר מקיף את כל החומרים הרפואיים הפשוטים (קרי תרופות וכימיקלים) הניתנים בטיפול שוטף ומבוסס היטב בפרקטיקה הרפואית בארה"ב. הושטמו מהרשימה כל אותם חומרים שאינם נחשבים עוד בטוחים (תערובות או מעשי מרקחת — סירופים, תמציות וכיו"ב), מכיוון שאינם ניתנים לכימות תקני. הקביעות שבספר נלקחו מעבודות תקניות של מחברים מודרניים מובילים בטיפול תרופתי ונתמכו — במקרים של כימיקלים מוגדרים, שהוכנסו באותה העת לטיפול — בדיווחים של חוקרים קליניים בעלי שם.

אמוניום דו־פחמתי, שיוצר באותה עת על־ידי חברת Merck, צוין בספר זה כתרופה: גבישית, טהורה, מסיסה במים ובאלכוהול. ההוריות לטיפול: סותרת חומציות בעת התססה חומצית (acid fermentation) של הקיבה ומעוררת (stimulant) במצבי דיכאון. המינון הוא בין 5-15 ג'.

אמוניום פחמתי מצוין אף הוא ברשימת התרופות שייצר Merck בסוף המאה התשע־עשרה. מינונו המומלץ היה 5-20 ג'. הציטוטים הללו מבהירים, מעבר לאנקדוטה ההיסטורית, את העובדה שאמוניום דו־פחמתי לא נחשב מעולם חומר רעיל. יתרה מכך, יחד עם החומר (הבסיסי יותר) אמוניום פחמתי נוצל באופן נרחב ברפואת המאה ה־19 והוא עדיין ניתן, במידה מוגבלת, כתרופה וכתוסף מזון מקובל גם בימינו אלה. יש להדגיש, שהתרופות במאה ה־19 נבחנו על בסיס ההתבוננות הקלינית — האמצעי המהימן ביותר שעמד לרשות הרופאים באותם הזמנים (ועד לימינו אלה, במידה מרעפת). אילו הייתה רעילות לחומר אמוניום דו־פחמתי, הוא לא היה ניתן כלל לריפוי תסמיני של מיחוסים. דווקא תוצאות של תצפיות קליניות עתיקות יומין אלה, מאששות את הפער הקיים בין בליעתה של תמיסת אמוניום דו־פחמתי לבין גרימתה של הרעלה.

המלח אמוניום כלורי הומלץ עדיין בשנות החמישים (1954) כטיפול לתוך הווריד במחלת לב הכרוכה בגודש ובאי־ספיקה (CHF). התרופה משפיעה על הכליות ומפעילה מנגנון של הפרשת שתן (diuresis) [14].

על־פי ספר היסוד של גודמן וגילמן בפארמקולוגיה במהדורת החמישית, משנות השבעים (1975): התכשיר אמוניום פחמתי משווק כתערובת אמוניום דו־פחמתי ואמוניום קרבמאט. החומר לבן ושקוף, מגורגר ונוקשה, בעל ריח וטעם של אמוניה. התכשיר קשה תמס ומתמוסס לאיטו במים, עד 25% (לכל היותר) [15].

יישומיו של חומר זה, המצוינים באינדקס הכימי Merck Index, הם כמכייה (expectorant); כמכייה בטיפול הוטרנירי; כטיפול בתפיחות הבטן (bloat) ובכאבים עוויתיים (colic); כאבקת אפייה [7].

התרכובת אמוניום דו־פחמתי דומה במראה החיצוני לסודה לשתייה. עם זאת: בהיותה במצב מוצק (כאבקה) היא מדיפה ריח קל של אמוניה, ובעת המסתה במים היא מדיפה ריח חזק של אמוניה. בנוסף על כך, לאמוניום דו־פחמתי טעם אופייני. לפיכך, אדם מן היישוב עלול שלא להבחין בין המלח אמוניום דו־פחמתי במצבו המוצק (הגבישי) לבין סודה לשתייה. לעומת זאת, הוא יכול להבחין על נקלה בין חומר זה לבין סודה לשתייה לאחר המסתו במים ובפרט לאחר טעימתה של התמיסה.

אמוניום דו־פחמתי — טוקסיקולוגיה ופארמקולוגיה

אמוניום דו־פחמתי אינו נזכר כמעט בספרי טוקסיקולוגיה. איזכורו היחיד של החומר בספר אסמכתא טוקסיקולוגי הוא ברשימת תוספי מזון שנקבעה על־ידי רשויות המזון בארה"ב. הפרק הרלבנטי בו הוא נזכר, מוקדש לתוספי מזון לסוגיהם ולתקנות החוקיות הנדרשות להכללתם במזון [8].

באופן דומה, אמוניום דו־פחמתי אינו נזכר בספרות המקצועית שבה נדונה טוקסיקולוגיה של מוצרים מסחריים (כגון, ספר האסמכתא של Gosselin) [9]. אמוניום דו־פחמתי נכלל בטבלה המונה מאות חומרים רעילים, המובאת בספר עזר רפואי נפוץ [10]. ההתייחסות לחומר איננה כאל רעל מערכת, אלא כאל חומר מאכל, מקבוצת החומרים הגורמים לנזק מקומי על־ידי מגע. מובן מאליו שרעילותו של חומר מאכל נקבעת על־פי ה־pH שלו. דהיינו, על־פי בסיסיותו (במצב זה). אמוניום פחמתי (המכיל שני יוני אמוניה) הוא בסיסי יותר מאמוניום דו־פחמתי (המכיל יון אמוניה יחיד). סביר מאוד להניח, כי אי־איזכורו של אמוניום דו־פחמתי ברשימת החומרים המאכלים נובע מבסיסיותו החלשה, הנמוכה אף בהשוואה לאמוניום פחמתי. המסתה של כפית אמוניום דו־פחמתי (5 ג') בכוס מים (200 סמ"ק) יוצרת תמיסה בעלת $\text{pH}=7.8$ — בסיסיות חלשה, הוזהר לבסיסיות הוושט או אף פחותה ממנו. לכן לא תיגרם פגיעה כלשהי בריריות הוושט בעקבות בליעתה של תמיסה זאת. בעת המעבר בוושט, חומר שבסיסיותו היא בטווח $\text{pH}=8-7$, שאינה שונה מהותית מדרגת הבסיסיות השוררת בוושט, לא יגרם לתגובה כלשהי ואף לא יגרם לכל תגובה מאכלת מקומית. הטווח הקריטי ל־pH בו מתחוללת התכייבות הוושט הוא $\text{pH}=12.0-12.5$. מרבית המצבים בהם מתרחשים התכייבות עמוקה והיצרות, נגרמים מתמיסת בסיסיות בשיעורי pH בסיסיים יותר ועד $\text{pH}=14$. תגובה אקסותרמית (אשר פולטת חום) מוסיפה לנזק לרקמות, עקב חומרים מאכלים. במקרה של בליעת מלח אמוניום דו־פחמתי: התגובה היא אנדותרמית. דהיינו, התגובה הכימית המקומית בעקבות בליעת אמוניום דו־פחמתי מצננת את סביבותיה ומורידה את טמפרטורת הריריות בדרכי־הבליעה — תגובה המפחיתה מאוד את הסיכון לכווייה [11,2]. עם הגעתו של אמוניום דו־פחמתי לקיבה, הוא ייסתר על־ידי החומצה המלחית ויווצר המלח אמוניום כלוריד, משום

- al, (eds). Basic Neurochemistry. Philadelphia, Lippinott, 1998. pp 665-669.
4. איקן ר' ריוקבן י', לקסיקון דביר – כימיה. מהדורה שניה. הוצאת דביר, תשנ"ט-1999. עמ' 131.
 5. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Limbird LE & Goodman Gilman A, (eds). 10th edition, New York, McGraw-Hill, 2001. pp 168-169.
 6. Finkelstein Y, Obidoxime Chloride. In: Dollery CT, (ed). Therapeutic Drugs, Supplement 1. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992. pp 144-148.
 7. Windholz Martha, (ed). The Merck Index 10th ed. Rahway, NJ, Merck, 1983. p 516.
 8. Klassen DC, Cassaret and Doull's Toxicology. New York, McMillan 1986. Table 24-1, p. 775.
 9. Gosselin RE, Smith RP & Hodge HC, Ingredients Index. Clinical Toxicology of Commercial Products. Baltimore, Williams and Wilkins, 5th edition, 1984. pp II – 1-460.
 10. Beers MH & Berkow R, (eds). The Merck Manual of Diagnosis (17th edition). Whitehouse Station, NJ, Merck. 1999. Table 307-403, p 1625.
 11. Peach MJ, Cations. In: Goodman LS & Gilman A, (eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed. New York, Macmillan. 1970. pp 794-795.
 12. Guyton AC, Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Saunders. 1966. pp 896-897.
 13. Merck's Manual of the Materia Medica. New York, Merck. 1899. p 16.
 14. Tidy HL, A Synopsis of Medicine (10th edition). Bristol, Wright. 1954. p 621.
 15. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman LS & Gilman A, (eds). 5th edition, New York, MacMillan, 1975, pp 794-795.
 16. Goodman and Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman LS & Gilman A, (eds). 6th edition, New York, MacMillan, 1980, p 870.
 17. Martindale – The complete Drug Reference, Micromedex Inc. 1974-2002. Healthcare Series, Vol. 107 expires 3/2001 (online).

במהדורה השישית (1980) של ספר זה מצוינים במפורט תכשירים עם תרכובות אמוניום פחמתי ואמוניום דר-פחמתי: Ammonium Carbonate, N.F. – מכליל תערובת אמוניום דר-פחמתי ואמוניום קרבמאט; Aromatic Ammonium Spirit U.S.P. ; מכליל תמיסת אמוניה, אמוניום פחמתי ושומנים שונים ב-70% אלכוהול. תרופות אלו, בצד טבליות Ammonium Chloride U.S.P., ניתנות לעתים קרובות כמעוררות רפלקס (stimulant). התרופות ניתנות בדרך פומית. התרופה בצורתה הנוזלית ניתנת בבליעה במינון 2 מ"ל ומהולה היטב במים [16]. על-פי מאגרי המידע העדכניים (2001) בפארמקולוגיה, אמוניום דר-פחמתי ניתן על-פי הוריותו לדיכוי יעיל וכוח, ולהפחתת הפרשות מריירות האף ודרכי-הנשימה. התרופה משווקת כחומר טהור ובתכשירים מעורבים. התכשירים מסוג Aromatic Ammonium Spirits NF (3.4%), מכילים בעיקר אמוניום דר-פחמתי (3.4%), תמיסת אמוניה חזקה (3.6%), שמן לימון (1%) ואלכוהול (70%). תכשירים אלה ניתנים כטיפול רפואי באינהלציה. הוריה טיפולית אחרת, שאינה מאושרת על-ידי ה-FDA (סוכנות התרופות והמזון בארה"ב), היא בהפרעות התנהגותיות [17].

לסיכום, מלחי אמוניום, כדוגמת אמוניום דר-פחמתי, אינם אמוניה והם שונים במאפייניהם מאמוניה, הנמנית על החומרים המסוכנים. בהתאם לכך גם ההתייחסות הרפואית למלחי אמוניום שונה לחלוטין מההתייחסות לאמוניה. ההשפעה האפשרית של בליעת מלחי אמוניום על גוף האדם אינה בהכרח רעלנית. מלחי אמוניום, כדוגמת אמוניום דר-פחמתי, היו בטיפול רפואי נרחב הן כתרופות בהוריות רפואיות מסוימות והן כתוספי מזון. מכאן, שמציאות מלחי אמוניום במי השתייה מעידה על זיהום המים, אך אינה מהווה בהכרח 'הרעלה' במובן הטוקסיקולוגי.

ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. רוניק ר', זיהום המים. "הארץ", 11.7.01. עמ' א-1, א-3.
2. Ellenhorn MJ & Barceloux DG, Medical Toxicology. New York: Elsevier, 1988. pp 930-933.
3. Clarke DE & Sokoloff L, Cerebral energy metabolism in pathological states. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW &