

RISK FÖR BIVERKNING PRÖVA INDIKATIONEN NOGA

Äldre kvinnor med hypertoni tycks utgöra en särskild riskgrupp för utveckling av hyponatremi vid behandling med tiaziddiuretika. Tre sådana fall beskrivs. Möjlig patogenes samt terapi vid svår hyponatremi diskuteras.

Risken för grav elektrolytrubbning vid behandling med diuretikakombinationen hydroklortiazid och amilorid illustreras i följande fall.

I Sverige tillhandahålls denna kombination under preparatnamnen Amiloferm, Amiloferm Mite, Moduretic, Moduretic Mite, Normorix, Normorix Mite och Sparkal, Sparkal Mite.

Fall 1

En 83-årig kvinna bor på servicehus och har episoder av nedstämdhet sedan makens bortgång för tio år sedan. Hon har tidigare behandlats med antidepressiva.

Hon ärolecystektomerad, har känd atrofisk gastrit samt obstipations- och gasbesvär. Kvinnan har vårdats vid medicinska kliniken vid några tillfällen de senaste 6 åren på grund av yrsel, huvudvärk, urinvägsinfektion. Vid samtliga vårdtillfällen har hon haft normala serumelektrolytvärden. Högt blodtryck noterades fyra år tidigare, och behandling

Författare

EVA RASK
ST-läkare

TOMMY OLSSON
överläkare

ERIK HÄGG
överläkare; dessa vid medicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

PER-OLOF ANDERSSON
överläkare

INGA SVENSSON
avdelningsläkare; båda vid medicinska kliniken, Höglandssjukhuset, Eksjö.

Tabell 1. Data för tre kvinnor som utvecklat symtomgivande hyponatremi efter kort tids behandling med hydroklortiazid + amilorid.

	Patient		
	1	2	3
Ålder (år)	83	83	72
Behandlingsindikation	Hypertoni	Hypertoni	Hypertoni
Behandlingstid (dagar)	3	3	3
S-natrium (mmol/l)	121	117	115
S-kalium (mmol/l)	2,9	4,0	3,4
S-klorid (mmol/l)	75	78	79
S-osmolalitet (mOsm/kg)	261	244	257
U-osmolalitet (mOsm/kg)	546	423	120
S-kreatinin (μ mol/l)	60	61	63

påbörjades ett år före aktuell episod med kalciumantagonist.

Några veckor före ankomsten seponerades detta preparat försöksvis, men då blodtrycket steg fick hon hydroklortiazid + amilorid (50 respektive 5 mg), en tablett dagligen. Efter någon dag blir patienten fysiskt och psykiskt orkeslös, och klarar påföljande dag ej att gå med sin rullator och känner inte igen sina anhöriga.

Efter ytterligare ett dygn uppsöker hon akutmottagningen tillsammans med anhöriga.

I ankomststatus noteras en magerlagd kvinna med nedsatt hudturgor, och som svarar knapphändigt och inadekvat på tilltal. Hon medverkar sparsamt vid undersökning, men genomförbara delar av neurologiskt status ger resultatet utan anmärkning.

Blodtryck 170/95 mm Hg. Elektrolytstatus visar grav hyponatremi (Tabell I). Medicinen seponeras och patienten får hypertont natriumkloridinfusion. Hennes elektrolyter normaliseras, och hon hämtar sig utan kvarstående men.

Fall 2

En 83-årig kvinna med hypertoni som tidigare har haft magsår. Hon inkommer förvirrad till sjukhuset efter att tre dagar före fått insatt behandling med hydroklortiazid + amilorid mite (dvs 25 respektive 2,5 mg), en tablett dagligen. Vid ankomsten noteras svår hyponatremi (S-natrium 124 mmol/l. Patientens diuretikaterapi seponeras och hon får isoton NaCl-infusion. S-natrium nor-

maliseras snabbt och förvirringstillståndet viker.

En och en halv månad senare återinsätts samma preparat på grund av högt blodtryck. Efter tre dagar insjuknar patienten i svår huvudvärk, kräkningar och hon blir icke kontaktbar. S-natrium vid ankomsten är 117 mmol/l, påföljande dag 122 mmol/l, se för övrigt Tabell I.

Hydroklortiazid + amilorid seponeras åter, patienten behandlas med 5-procentig natriumkloridinfusion och furosemid. S-natrium stiger snabbt och patienten kommer till medvetande. Hon är initialt motoriskt orolig och helt förvirrad men klarnar till under loppet av några dagar och kan skrivas hem utan sviter.

Fall 3

72-årig kvinna med hypertoni, men för övrigt tidigare frisk. På grund av otillfredsställande reglerat blodtryck insätts hydroklortiazid + amilorid (50 respektive 5 mg), en tablett dagligen. Efter fyra dagar inkommer patienten till akutmottagning på grund av desorientering, sjunkande medvetandegrad, illamående och kräkningar. Vid ankomsten hade kvinnan S-natriumvärde 115 mmol/l som lägst. Diuretika sattes ut och hon fick koksaltinfusion. Patienten återgick därvid snabbt till sitt habitualtillstånd. Senare utredning ger inga hållpunkter för sekundär hypertoni.

Diskussion

De tre beskrivna kvinnorna uppvisar de vid hyponatremi kända symtomen il-

lamående, huvudvärk, asteni och konfusion. Vid stigande svårighetsgrad av hyponatremi kan ses grand mal-anfall, status epilepticus, koma och letal utgång på grund av hjärnödem. Redovisade natriumvärden för respektive patient i Tabell I är minimivärden, övriga elektrolytvärden är analyserade samtidigt. ADH i serum har endast analyserats hos fall 1, och detta var normalt. Utöver dessa tre patienter känner vi till ytterligare tre fall av svår hyponatremi i samband med hydroklortiazid-amiloridbehandling, där alla är äldre kvinnor (62, 81 samt 84 år gamla). Då omständigheterna kring behandlingstid samt eventuella andra, provocerande faktorer delvis är oklara i dessa fall har vi avstått från detaljredovisning.

Flest kvinnor drabbas

I en litteraturöversikt av Sonnenblick och medarbetare noterades att tiazider orsakade 94 procent (121/129) av alla rapporterade fall av svår (S-natrium <115 mmol/l) diuretikainducerad hyponatremi fram till 1990 [1]. Hyponatremi utvecklades inom 14 dagar och drabbade framför allt kvinnor. Hos 12 kvinnor ansågs hyponatremi vara direkt relaterad till fatal utgång.

I en annan prospektiv studie av elektrolytrubbningar hos patienter över 70 år som togs in på sjukhus sågs hyponatremi (S-natrium <130 mmol/l) hos 11,8 procent av patienter behandlade med tiaziddiuretika, även här med en kvinnlig övertalning [2]. Orsaken till denna påtagliga könsskillnad är oklar. Det har också hävdats att svår symtomgivande hyponatremi är vanligare hos kvinnor än män postoperativt [3]. Orsak till postoperativ hyponatremi är främst en kombination av ökad ADH-utsöndring och tillförsel av hypoton vätska [4].

I djurförsök ses en ökad mortalitet vid kronisk hyponatremi hos honråttor [5]. Detta är kopplat till klart sämre cerebralt blodflöde hos honråttor vid hyponatremi [5, 6].

Bland gruppen tiaziddiuretika har flera författare påpekat den påtagligt ökade frekvensen av hyponatremi efter terapi med kombinationen hydroklortiazid och amilorid, särskilt bland äldre kvinnor [7-10]. Friedman och medarbetare [7] studerade en grupp patienter vilka utvecklade hyponatremi under tidigare hydroklortiazid-amiloridbehandling. Dessa jämfördes med en grupp äldre hypertoniker vilka tolererat samma behandling utan elektrolytrubbning samt en grupp yngre friska kontroller. Alla gavs en engångsdos hydroklortiazid 50 mg + amilorid 5 mg. Nivåerna för S-natrium och S-osmolalitet sjönk betydligt mer i patientgruppen. Hos kontrollgrupperna sjönk urin-osmolaliteten men steg i patientgruppen. Kontrollgruppen

minskade i vikt, patienterna ökade – sannolikt på grund av ökat vätskeintag.

Olika effekter

Författarna förelår att medicinkombinationen framför allt kan ha en dipsogen effekt (upp till 2 liters vätskeintag på sex-åtta timmar kan förekomma). Vidare föreslås att förluster av natrium (och kalium) i urinen kan bidra till hyponatremi. Tänkbart är också extrarenala effekter på natrium-vattenfördelningen. I en annan studie studerades effekten av vattenbelastning efter tre dagars intag av hydroklortiazid 100 mg [11]. De äldre försökspersonerna hade därvid en minskad utsöndring av fritt vatten och en större sänkning av serum-osmolalitet jämfört med unga friska. Hydroklortiazid påverkade förmågan att återhämta sig efter hyponatremi, framför allt bland äldre. Tillägg av prostaglandinsynteshämmare accentuerade dessa förändringar, vilket antyder att störd prostaglandinsyntes hos äldre kan vara en predisponerande faktor.

Det har också rapporterats att s k idiopatisk SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion) är vanligare i högre ålder [12]. Tiaziddiuretika har föreslagits potentiella ADH-effekter på samlingsrör i njurarna och/eller inducera ökad ADH-sekretion [7]. Även andra mediciner, t ex sedativa, perorala antidiabetika och neuroleptika, kan bidra till minskad utsöndring av fritt vatten och därmed bidra till hyponatremi [4]. Differentialdiagnostiskt är det också viktigt att utesluta binjurebarksinsufficiens samt hypotyreoos som bakomliggande orsak.

Alltför snabb korrektion kan vara förödande

Behandling av mera uttalad hyponatremi, särskilt om hypertont koksaltinfusion övervägs, bör drivas i samråd med specialist i internmedicin eller endokrinologi. Utlösande läkemedel utsetts omedelbart. Patientens hydreringsgrad bör bedömas kliniskt. Vid frånvaro av dehydrering och asymtomatisk hyponatremi kan viss vätskekarens ordineras med hänsyn till eventuell ökad ADH-sekretion. Vid påtaglig hypovolemi är isoton (154 mM) natriumklorid den lämpligaste behandlingen. Det är knappast nödvändigt med natriumkloridinfusion vid asymtomatisk hyponatremi, framför allt om S-natrium överstiger 120 mmol/l. Utöver symtom och S-natriumnivå bör hastigheten med vilken hyponatremi utvecklats tas i beaktande. Svår, symtomgivande hyponatremi kräver infusion med hypertont NaCl-lösning, 3-5 procent, initialt ca 10 mmol/timme. Denna behandling bedrivs lämpligen på intensivvårdsenhet.

Till patienter med svåra symtom

och/eller hjärtsvikt ges furosemid som tillägg. S-natrium kontrolleras en gång/1-2 timmar. Korrektionshastigheten skall inte överstiga 1-2 mmol/timme, vid långvarig symtomgivande hyponatremi bör denna vara endast 0,5 mmol/timme, och höjningen av S-natrium får ej vara större än 25 mmol/48 timmar. Behandlingsmål är korrektion till 120 mmol/l (eventuellt upp till 130 mmol/l) och/eller uppnådd symtomfrihet [4, 13-15]. Regimen kan behöva modifieras vid svår lever-, njur- eller hjärtsjukdom.

En alltför snabb korrektion av hyponatremi är ej ofarlig, särskilt om patienten hunnit adaptera sig (hjärnan) till det hypoosmolära tillståndet, dvs haft sin elektrolytrubbning mer än enstaka dygn. Alltför snabb stegring av S-natrium kan kliniskt manifesteras sig som central pontin myelinolys med slapp tetrapares, pseudobulbar paralyt, betendestörning och eventuellt fatal utgång. Det har dock påpekats att de patienter som drabbats av denna fruktade komplikation haft annan samtidig åkomma, bl a avancerad leversjukdom, alkoholism, utbredda brännskador, sepsis samt malignitet som tros kunna ha bidragit till symtomutvecklingen [4].

Slutligen kan tilläggas att dessa fall-beskrivningar understryker behovet av att noggrant pröva indikationen för anti-hypertensiv behandling bland äldre med hänsyn till biverkningsrisker.

Referenser

1. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103: 601-6.
2. Baglin A, Prinseau J, Aegerter P, Piette AM, Mornet P, Goupil M et al. Electrolyte abnormalities in elderly people. Prevalence and relation to drug treatment. Multicenter study of 631 subjects aged 70 years and over. *Presse Med* 1992; 21: 1459-63.
3. Ayus JC, Wheeler JM, Arief AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 891-7.
4. Arief AI. Management of hyponatremia. *BMJ* 1993; 307: 305-8.
5. Arief AI, Kozniowska E, Roberts TP, Vexler ZS, Ayus JC, Kucharczyk J. Age, gender and vasopressin affect survival and brain adaptation in rats with metabolic encephalopathy. *Am J Physiol* 1995; 268: 1143-52.
6. Kozniowska E, Roberts TP, Vexler ZS, Oseka M, Kucharczyk J, Arief AI. Hormonal dependence of the effects of metabolic encephalopathy on cerebral perfusion and oxygen utilization in the rat. *Circ Res* 1995; 76: 551-8.
7. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 24-30.
8. Millson D, Borland C, Murphy P, Davidson W. Hyponatremia and Moduretic. *BMJ* 1984; 289: 1308-9.
9. Zalin AM, Hutchison CE, Jong M. Hyponatremia during treatment with chlorpropa- ▶

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

- mide and Moduretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). *BMJ* 1984; 289: 659.
10. Johnston C, Webb L, Daley J, Spathis GS. Hyponatremia and Moduretic-grand mal seizures: a review. *J R Soc Med* 1989; 82: 479-83.
 11. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1106-11.
 12. Goldstein CS. Idiopathic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion possibly related to advanced age. *Ann Intern Med* 1983; 99: 185-8.
 13. Berl T. Treating hyponatremia: what is all the controversy about? *Ann Intern Med* 1990; 113: 417-9.
 14. Sterns RH. The treatment of hyponatremia: first, do no harm. *Am J Med* 1990; 88: 557-60.
 15. Verbalis JG. Hyponatremia. *Endocrinologic causes and consequences of therapy. Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 1-7.

FYTOSTEROLEMI OKÄND MEN ALLVARLIG SJUKDOM

Xantomatos i barndomen varningssignal

Fytosterolemi är en sällsynt autosomalt recessiv xantomatös steroidinlagringssjukdom med uttalad disposition för prematur koronarateroskleros. Xantomen kan utvecklas trots normala eller endast måttligt förhöjda kolesterolnivåer i cirkulationen. Sjukdomen karakteriseras av ökad absorption av växtsteroler från tarmen, och man finner kraftigt ökade koncentrationer av dessa föreningar i cirkulation och vävnad. Den basala biokemiska defekten har ännu inte definierats.

Det första fallet av fytosterolemi som diagnostiserats i Sverige beskrivs.

Växtsteroler är viktiga lipidkomponenter i växter, och ett stort antal sådana föreningar har beskrivits. Strukturrellt liknar de alla kolesterol, och de

vanligaste växtsterolerna skiljer sig från kolesterol bara vad gäller sidokedjan (Figur 1). Den kvantitativt viktigaste växtsterolen är sitosterol, som har en etylgrupp i kolesterolsidokedjans 24-position.

Växtoljor, nötter, sädesprodukter, fettrika grönsaker och frukt är de viktigaste dietära källorna till växtsteroler. Intaget av växtsteroler varierar naturligtvis med dieten. I USA räknar man med att det dagliga intaget av växtsteroler är ca 180 mg medan motsvarande intag i Japan är mer än dubbelt så högt [1, 2].

Växtsteroler utgör omkring 20 procent av totalmängden steroider i en normal västeuropeisk eller nordamerikansk föda. Medan kolesterol absorberas till 30-50 procent är motsvarande upptag av växtsterolen sitosterol bara ca 5 procent [3, 4]. Orsaken till den betydligt sämre absorptionen av växtsteroler är ofullständigt utredd men kan eventuellt vara kopplad till en mycket låg grad av esterifiering i tunntarmsmukosan jämfört med kolesterol [4]. Egna studier talar för att människan normalt inte metaboliserar växtsteroler till gallsyror [5].

Normalt ser man bara spårmängder växtsteroler i cirkulationen, mindre än 1 procent av koncentrationen kolesterol. Den vanligen använda enzymatiska rutinmetoden för kolesterolbestämning medbestämmer växtsteroler. För analys av växtsteroler i cirkulationen utnyttjas gaskromatografi, eventuellt i kombination med masspektrometri.

Ökad absorption av växtsteroler

År 1973 beskrev Bhattacharyya och Connor två systrar med uttalade subkutana xantom och senxantom som hade utvecklats i tidig barndom trots normala kolesterolnivåer i cirkulationen [3]. Växtsteroler befanns utgöra 11-16 procent av totalsteroiderna i plasma, och absorptionen av växtsteroler var kraftigt ökad hos de två patienterna. Sjukdomen benämndes sitosterolemi eller fytosterolemi.

Sedan dess har mellan 30 och 40 patienter beskrivits med denna autosomalt recessiva sjukdom (för en översikt, se Björkhem och Muri-Boberg [4]). De

Författare

TOVE HALLBÖÖK

ST-läkare vid barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Helsingborgs lasarett, f n underläkare vid Universitetssjukhuset i Lund

BENGT KRISTIANSSON

docent, överläkare vid barnmedicinska kliniken, Östra sjukhuset, Göteborg

HANS HILDEBRAND

chefsöverläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Länsjukhuset, Kalmar

GUNNAR NORDIN

överläkare, kliniskt kemiska laboratoriet, Helsingborgs lasarett

DIETER LUTJOHANN

fil dr, gästforskare, kliniskt kemiska laboratoriet, Huddinge sjukhus

INGEMAR BJÖRKHEM

professor, överläkare, kliniskt kemiska laboratoriet, Huddinge sjukhus.