

ÖDEM VID HJÄRTSVIKT

En tillbakablick på 50 års behandlingsstrategi

Under de senaste femtio åren har det gjorts stora förbättringar i behandlingen av ödem, orsakade av hjärtsvikt. På 1940-talet togs patienterna in på sjukhus för »urvätskning», medelst digitalis, saltfri kost och diuretika. Senare kom kvicksilverdiuretika som kunde ges subkutant. Med acetazolamid fick man en ny substans som direkt påverkade njurarnas elektrolytkontroll.

Tiaziderna banade vägen för perorala medel som kan ges dagligen. I och med detta försvann behovet av sängplatser för patienter med ödem.

Människokroppen är en märklig anordning. Utan hudkostymen, som en skyddande avgränsning mot omvärlden, skulle muskler, underhudsfett och många organ sakna den förpackning som ger kontur åt individen. Ännu märkligare är blodkärlen, som tillåter en kraftigt forsande vätska – blodet – att cirkulera utan att störa omgivande vävnaders funktion. Väggarna i blodkärlen, vare sig det är fråga om artärer, vener eller kapillärer, är dessutom en levande vävnad som trots den intravasala forsen av blod står för ett omfattande utbyte mellan vätskan i kärlen och vävnaderna utanför.

Detta utbyte regleras av såväl lokala som centrala faktorer och kan vid olika sjukdomstillstånd brytas ned i varierande omfattning. När vätskan inte längre kan hållas inom blodbanan utan ökas i det extracellulära rummet uppstår ödem, vattensvullnad, »dropsy». Detta har varit ett påtagligt symptom vid hjärtsvikt, något som jag som nybliven läkare mötte i mina första kliniska erfarenheter.

»Urvätskning»

När jag 1943 började auskultera på den fjärde medicinska kliniken på S:t Eriks sjukhus upptogs sängarna på de sex vårdavdelningar som hörde till Med IV av patienter med magsår, eventuellt blödande, pneumoni, hypertensiv en-

falopati, uremi och i stor utsträckning av patienter med hjärtfel i ett utvecklat stadium av hjärtsvikt. Enormt svullna ben, uppsvälld buk och vätska i lung-säcken gjorde det omöjligt för dem att vårdas hemma. I stället togs de in för en eller två veckors »urvätskning».

Reumatiska klaffel var fortfarande den vanligaste orsaken till hjärtsvikt, vanligare än sluttillstånd av vad som då kallades kardioskleros. För dessa patienter var retention av vätska med ödem det mest besvärande tillståndet. Ofta var det förmaksflimmer som utlöste hjärtsvikten. Patienternas tillstånd förbättrades något av digitalisering när hjärtfrekvensen blev långsammare och rytmen eventuellt slog om till sinusrytm. Det räckte emellertid sällan för att helt slippa de perifera ödemen. När dessa väl en gång uppträtt var det svårt att bli av med tendensen att bilda ödem. Digitalis och saltfri kost var grundstenar i behandlingen, men utan diuretika kunde flertalet patienter inte hållas fria från ödem.

Ödembildning vid hjärtsvikt

Den kliniska bilden av hjärtsvikt dominerades fram till 1960-talet av tendensen till ödem. Fysiologer, farmakologer och kliniker var för sig eller i grupper fascinerades av hur denna tendens reglerades, och både djurförsök och kliniska studier på patienter riktades mot problemet hur ödem uppstod, och vilka mekanismer som ansvarade för denna uttalade retention av vätska. I dag är det inte längre ödemtendensen som dominerar, till stor del en följd av de starkt verksamma diuretika som nu finns, och som sätts in så tidigt att äldre dagars enorma ödemtillstånd aldrig hinner uppkomma.

Patofysiologin vid ödem vid hjärtsvikt studerades intensivt under 1940- och 50-talen. Å ena sidan undersöktes kapillärväggarnas betydelse för transport av vätska mellan intra- och extravasala rummet. I en serie föreläsningar över lungödem beskrev Cecil Drinker de fysiologiska studier som ägt rum under andra världskriget för att klarlägga de förhållanden som gällde för utträdet av vätska ur cirkulationen – och hur det togs om hand av lymfsystemet [1]. Han

var därvid särskilt intresserad av förhållandena i lungcirkulationen.

Å andra sidan studerades hur hela organismens vätskebalans kontrollerades när hjärtat sviktade [2-4]. Alla syntes vara överens om njurarnas betydelse för retention av vätska och salt, men osäkerheten gällde hur njurarna visste om att hjärtat inte fungerade optimalt. En skola ansåg att förhöjt ventryck i njurvenen påverkade njurfunktionen, andra att det var genom den minskade hjärtminutvolymen som njurarna kände av att hjärtat sviktade. Exakt hur detta åstadkoms var okänt fram till att man påvisat förekomst av renin-angiotensin-systemet och dess samband med katekolaminer, respektive upptäckt atrial natriuretisk faktor (ANF).

Vid denna tid var flertalet fall av hjärtsvikt framför allt en följd av reumatiska eller andra klaffel, nu är det underliggande tillståndet i över 80 procent förändringar i myokardiet – efter infarkt eller vid kardiomyopati. Detta spelar säkert roll för hur det kliniska syndromet hjärtsvikt uppträder. Balansen mellan lungkretslopp och systemkretslopp har betydelse för om det är lungödem eller perifera ödem som utgör de viktigaste symtomen på det sviktande hjärtat.

Detta tillstånd kännetecknas alltså av att vätskemängden ökar utanför blodkärlen och kan vara både lokalt och generell, och förekomma vid ett flertal olika tillstånd, beroende på vilken mekanism som rubbats. För den iakttagande läkaren kan ödemet te sig likadant oavsett vad som orsakat det – det är ju bara fråga om att vätskebalansen mellan det intravasala och extravasala rummet rubbats, lokalt eller generellt.

När William Withering tog fasta på kloka gummers råd och gav digitalis vid »dropsy» var det inte för att bättra hjärtfunktionen, utan för att öka vätskeutsköndringen och minska den uppenbara

Författare

LARS WERKÖ

professor, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Stockholm.

vattensvullnad som den hjärtinsuffici-
enta patienten uppvisade.

Sjölöksextrakt

Withering eller de kloka gummorna i Shropshire var dock inte de första som observerade en diuretisk effekt av substanser som förekom i naturen. Redan 500 år före Kristi födelse angav Pythagoras att extrakt av sjölök (squill) hade denna effekt [5]. När de stora läkemedelsföretagen i mitten av detta sekel ägnade sig åt att finna bättre definierade glykosider för att behandla det sviktande hjärtat, renframställdes scillaren ur sjölök.

Scillaren hade också en digitalisliknande effekt, men de skillnader som fanns mot de rena digitalisglykosiderna var till fördel för de senare. Detsamma gällde i huvudsak för strofantin, en annan digitalisliknande glykosid som i seklets mitt var mycket populär i Tyskland och Frankrike. Nu förekommer knappast några andra än digoxin och digitoxin i rutinbruk.

Kvicksilverdiuretika

De diuretika som stod tillbuds på 1940-talet var dock långt ifrån dagens effektiva tabletter. Inte så att de var mindre verksamma, men de måste ges intravenöst. Hydrargan var det mest använda, kvicksilverhaltigt, med snabb och uttalad effekt på njurarna. Samtidigt var det så toxiskt att det endast var med tvekan som man gav det oftare än en gång i veckan.

Detta innebar för patienter med lindrig svikt en diures på tre till fyra liter »hydrargandagen» och viss retention av något mindre vätskemängd under resten av veckan – med ökande subjektiva besvär. För patienten med svår svikt kunde diuresen denna första dag uppgå till tio liter eller mer.

De patienter som missköts eller spontant försämrats hemma kom in på sjukhuset med enorma dekliva ödem, ascites och pleuravätska. Efter en vecka med två hydrargansprutor, sängläge, saltfattig kost och »tender loving care» kunde de gå ned 20 till 30 kg bara genom motsvarande förlust av vätska – inte alltid ledande till elektrolytrubbningar.

Subkutan tillförsel

Under början av 1950-talet förbättrades ödembehandlingen genom att först amerikanska och så småningom även svenska läkemedelsföretag framställde kvicksilverdiuretika som inte var lika lokalt retande som de tidigare, och som kunde ges subkutant. Harry Gold, medicinare i New York med läkemedelsintresse, konstruerade regler både för snabb digitalisering och för daglig tillförsel av diuretika vid hjärtin-

sufficiens. Han var en av de första som under kvasi-experimentella förhållanden studerade terapi vid hjärtsvikt med patienten som sin egen kontroll. Det var ett stort framsteg när man kunde snickra ihop en regim där patienten själv med subkutana små doser av kvicksilverdiuretika, eventuellt dagligen, kunde hålla ödemtendensen under kontroll.

Den dagliga tillförseln av dessa diuretika var inte utan sina komplikationer – risken för förgiftning med kvicksilver vid långtidsbehandling blev plötsligt aktuell. När de på grund av mindre lokal retning kunde ges ofta så skadade kvicksilverjonen njurarna. En del fall beskrevs med en nefrosliknande bild, som rimligen berodde på en sådan skada. Differentialdiagnosen var bland annat trombos i njurvenen, sammanhängande med dålig cirkulation.

Skarifikation

Det var emellertid inte alltid som diuretika var tillräckligt vid uttalade ödemtillstånd. När en patient kom in

Exempel på drastisk urtappning av ödem och ascites 1694 – inte väsensskilt från 1930-talet. Illustration ur Fredrik Dekkers »Exercitationes Practicae circa Medendi Methodum, Auctoritate, Ratione, Observationibusve plurimis confirmatae ac Figuris illustratae . . . » Lugundi Batavorum (Leyden): Jordanus Luchtmans & Cornelius Boutesteyn, 1694.

med maximala ödem kunde det hända att varken digitalisering, diuretika eller saltfri kost i kombination med sängläge hade någon effekt. Den subkutana vätskeretentionen var så uttalad att vävnadstrycket i underhud och kring njurar allvarligt hindrade cirkulationen.

Skarifikation (snitt i huden) eller applikation av Southneys nålar i underbenen, där ödemen var mest uttalade, kunde då befria patienten från viss ödemvätska. Vätskan rann då ut direkt, och vävnadstrycket minskades. När väl tillståndet vänt genom att ödemen i underbenen minskade på detta sätt, återfick medicinerna sin verkan och njurarna utsondrade resten av ödemen, påverkade av kvicksilverdiuretika.

I dag kan man knappast föreställa sig vilken revolution det egentligen innebar när kvicksilverfria diuretika kom fram. I mitten på 1950-talet visade Diamox (acetazolamid) vägen. Det var en ny substans som direkt påverkade njurarnas elektrolytkontroll och bidrog till ökad diures.

Men det var först med tiaziderna – klortiazid som första preparat – som den verkliga revolutionen kom. Nu fick man i sin hand ett starkt verksamt peroralt medel, i sig själv helt atoxiskt, som kunde ges dagligen till patienter med ödemtendens. De nya tiaziderna – klortiazid följdes snabbt av flera liknande – medförde att behovet av sängplatser för patienter med ödem som huvudsakliga besvär försvann.

I stället uppstod ett nytt problem. Den uttalade farmakologiska effekten gav biverkningar i form av elektrolytrubbningar i de verksamma diuretikas spår. Med aktiva perorala diuretika som doserades i hög dos för att hålla patienten ödemfri ställde man alltså till det med alltför stora elektrolytförluster, i synnerhet som tiaziderna påverkade utsöndringen inte bara av natriumjonen utan också av flera andra livsviktiga joner, som magnesium och kalium. Triamteren, amilorid och spironolakton blev ytterligare substanser som fick betydelse genom att de inte påverkade kaliumutsöndringen på samma negativa sätt (kaliumsparande diuretika).

Nästa stora framsteg var tillkomsten av loop-diuretika, snabbverkande och mycket effektiva. Först furosemid, sedan bumetanid och flera andra liknande substanser effektiviserade ödembehandlingen ytterligare. Det är dock en viss ironi i att när furosemid först lanserades var det dess ytterst snabba verkan som betonades. Nu upplevs detta som besvärande, och furosemid i kapslar med fördröjd verkan är i stället vad som är bäst lämpat i behandlingen av ödemtendens.

Information om diuretika

Informationen till läkarkåren rörande de farmakologiska framstegen i behandlingen av ödem har varierat mellan åren. Under början av 1960-talet hade Läkartidningen i sin nya skepnad fyra gånger om året särskilda supplement om diuretika [6]. Under 1970-talet övertog Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation detta ansvar, genom att ge ut vad som blev känt som de svarta böckerna [7]. Under senare år har Apoteksbolaget tagit på sig att ge ut Läkemedelsboken i samma syfte [8]. I samtliga dessa olika informationskanaler har diuretika intagit en framträdande plats, mest på 1960- och 70-talen.

I en volym som behandlar hjärtinsuf-

ficiens 1955 [9] är det bara kvicksilverdiuretika (mersalyl, merallurid, merkurifyllin och Diurgin) och purinderivat (teofyllin) som omnämns utöver digitalisglykosider. Tjugo år senare förekommer fortfarande xantiner, men kvicksilverdiuretika har ersatts av tolv olika tiazider, flera kortverkande diuretika (loop-diuretika) samt ett antal kaliumsparande diuretika: triamteren, spironolakton, amilorid. Teofylliner anges ha svag diuretisk effekt [7].

I Läkemedelsboken 95/96 [8] finns ett mindre antal tiazider kvar samt samma loop-diuretika och kaliumsparande diuretika. Xantiner anses inte längre ha någon plats i sammanhanget.

Referenser

1. Drinker CK. Pulmonary edema and inflammation. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1945.
2. Merrill AJ. Mechanisms of salt and water retention in heart failure. *Am J Med* 1949; 6: 357-62.
3. Black DAK. Sodium metabolism in health and disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1952.
4. Werkö L. The kidney in heart disease. Oliver M, ed. In: *Modern trends in cardiology*. London: Butterworth & Co, 1960: 53-70.
5. Bucht H, Ek J, Eliasch H, Thomasson B, Werkö L. The effect of a single intravenous dose of scillaren B on the pulmonary circulation and renal function in patients with rheumatic heart disease. *Am Heart J* 1957; 54: 376-84.
6. Berglund F. Klinisk fysiologisk översikt av ödem och njurfunktioner. *Läkartidningen* 1965; 62(suppl 1): 8.
7. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation. Diuretika 2: I, II. Stockholm: Socialstyrelsen, maj 1975.
8. Läkemedelsboken 95/96. Stockholm: Apoteksbolaget, 1995.
9. Werkö L. Hjärtinsufficiens. Södertälje: Astra, 1955.

Influensaläget

Två fall av influensavirus typ A har hittills diagnostiserats i Sverige i höst. Det första var i slutet av november, då virus påvisades med immunfluorescens hos en patient i Skövde. Det andra hittades i början av december vid viruslaboratoriet i Umeå med samma metodik. Patienten var där en 21-årig kvinna med typiska symptom.

Skövdestammen har visats vara av typ AH3, dvs sannolikt en »Wuhanlik» stam, som förväntat; det andra isolatet är inte typat ännu.

WHO rapporterar om pågående epidemier av influensa A i Frankrike, Portugal och Spanien, och Promed hade den 5 december ett meddelande om ett utbrott omfattande 300 personer i delstaten Indiana i USA.

Difteri i Finland

Första veckan i december rapporterade Kansanterveyslaitos (finska motsvarigheten till SMI) om ännu ett difterifall i Finland. Mer exakta data är inte kända ännu.

Det är intressant att notera att de finska difterifallen nu representerar något som nästan liknar en sexuellt överförd sjukdom: ett flertal av patienterna är män som haft kontakt med prostituerade kvinnor på ryska sidan om gränsen.

EHEC spårat till paj

I slutet av november drabbades Skottland av ett stort utbrott av *E coli* O157. Totalt 290 personer rapporteras ha insjuknat, framför allt i området Lancashire, varav åtta nu har dött. Källan har spårats till ett parti med köttpaj från en lokal charkuteriaffär. Många av fallen är äldre personer, eftersom pagen bl a serverades vid en sammankomst för pensionärer.

*Epidemiologiska enheten,
Smittskyddsinstitutet*