

Noradrenalin-infusion blev lösningen vid grav ortostatism

Ambulant intravenös tillförsel vände vårdberoende till självständighet



MARTIN ROLL, överläkare, hjärtkliniken, Danderyds sjukhus; universitetslektor, institutionen för kliniska vetenskaper, Karolinska institutet, Stockholm martin.roll@ds.se

Normala fysiologiska reaktioner förklarar att en frisk människa vanligen klarar att snabbt anpassa cirkulationen efter kroppsläget. Vid hastig uppresning regleras den omedelbara omställningen av en aktivering av sympatiska nervsystemet. I perifera nervändarna frisätts noradrenalin, som leder till kärlsammandragning i perifera kärl via α -1-receptorer och till hjärtfrekvensökning via β -1-receptorer i hjärtat. Kärlsammandragningen sker i kapacitanskärl för att bibehålla cirkulerande blodvolymen och i resistanskärl för att öka perifera kärlmotståndet, medan den ökade hjärtfrekvensen syftar till att bibehålla hjärtminutvolymen.

Inom minuter aktiveras dessutom hormonella blodtrycks-höjande system via sympatikus. Framför allt aktiveras RAAS (renin-angiotensin-aldosteronsystemet), som hjälper till att bibehålla trycket i stående under längre tid via bla kärlkonstriktion medierad av angiotensin II samt vätske- och saltretention medierad av aldosteron.

Ortostatisk hypotension kan man tillfälligt drabbas av utan att vara sjuk. Ofta finns i så fall utlösande faktorer som vätskebrist, kärl dilatation på grund av värme, trötthet osv. Gränsen mellan normal och sjuklig ortostatisk reaktion är flytande, men ett blodtrycksfall inom 3 minuter överstigande 20/10 mm Hg har angivits som patologiskt [1].

Den patologiska ortostatiska reaktionen delas in i två grupper beroende på hjärtfrekvensreaktionen som mått på grad av sympatikusaktivering. Vid den vanligaste formen, sympatikoton ortostatism (ofta kallad »ortostatisk hypotension«), ses en fysiologisk pulsstegring samtidigt med blodtrycksfallet. Vid asympatikoton ortostatism (ofta kallad »postural hypotension«) ser man inte någon pulsökning. Asympatikoton ortostatism är i allmänhet en mer allvarlig form av ortostatism. Den orsakas av en autonom dysfunktion, som i sin tur kan bero på centralnervösa degenerativa tillstånd eller perifer neuropati.

Neurodegenerativa tillstånd som orsak till autonom dysfunktion sammanfattas under begreppet primär autonom dysfunktion (primary autonomic failure), där tre sjukdomar hos vuxna finns beskrivna: »pure autonomic failure« (Bradbury-Egglestones syndrom) med enbart autonom dysfunktion, »multipel-system atrophy« (Shy-Dragers syndrom) med autonom dysfunktion tillsammans med parkinsonliknande

extrapyramidala symtom och till sist Parkinsons sjukdom. Alla tillstånden har okänd etiologi. Diskussion förs huruvida dessa tillstånd är åtskilda tillstånd eller olika kliniska presentationer av samma sjukdom [2].

Vid diagnostik av autonom dysfunktion kan man mäta noradrenalin vid provokation i stående, där en utebliven stegring talar för diagnosen. Det har dock visat sig att denna metod inte är tillförlitlig, eftersom plasma-clearance av noradrenalin vid autonom dysfunktion är sänkt och att man därför till och med kan se en paradoxal ökning av plasmakoncentrationen trots att frisättningen är sänkt [3].

En ytterligare orsak till primär autonom dysfunktion som kan upptäckas hos nyfödda är medfödd brist på dopamin-beta-hydroxylas. Bristen leder till oförmåga att hydroxylera dopamin till noradrenalin i perifera nervändar. Vid detta ovanliga tillstånd ses därför total brist på noradrenalin och adrenalin samtidigt med överskott på dopamin.

Perifer neuropati med engagemang av autonoma nervsystemet kan också orsaka asympatikoton ortostatism. Vid diabetes mellitus drabbas vanligen de långa sensoriska banorna tidigast med känselnedsättning i fötterna som första symtom, medan den autonoma neuropatin oftast kommer sent i förloppet hos patienter som redan hunnit få flera övriga senkomplikationer. Flera andra tillstånd, tex kronisk alkoholism, kan också leda till perifer neuropati med autonomt engagemang.

Ortostatisk hypotension ska om möjligt skiljas från neurogent medierad synkope. Neurogent medierad synkope kan delas in i vasovagal synkope, situationsutlöst synkope och sinus caroticus-syndrom. Vid neurogent medierad synkope faller puls och/eller blodtryck via reflektoriska mekanismer. Svimningen föregås oftast av specifika situationer som stimulerar vagal reaktion, tex toalettbesök eller obehagliga situationer som blodprovstagning. Neurogent medierad synkope är vanligen ett godartat tillstånd. Diagnosen kan ofta ställas med hjälp av anamnes och enkel klinisk undersökning eller vid oklara fall efter tilttest [4].

FALLBESKRIVNING

Den patient som beskrivs här är en 76-årig änkeman som bodde ensam i en äldre treplansvilla med verkstad på bottenvåningen. Han hade förtidspensionerats 1991, vid 59 års ålder, på grund av ländryggsbesvär.

Potensproblem och oförmåga att svettas

De aktuella problemen började i slutet av 1980-talet då patienten fick problem med potensen och samtidig oförmåga till

SAMMANFATTAT

Ortostatisk hypotension är ett vanligt tillstånd, som ofta är lätt att handlägga men som ibland kan vara mycket svårbehandlat.

Noggrann klinisk genomgång är viktig för att söka eventuell bakomliggande orsak. Faktorer som bör penetreras är tex aktuell medicinering och eventuell dehydrering.

Behandlingen bör inledas med icke-farmakologisk terapi, tex stödstrumpor, träning och adekvat vätsketillförsel.

Farmakologisk behandling bör inte initieras utan noggrann utredning, uppföljning och utvärdering.

Ortostatiskt prov visar om det föreligger sympatikoton eller asympatikoton ortostatism, vilket ofta är vägledande för val av mer avancerad behandlingsstrategi.

Därefter väljs ortostatisk träning, farmakologisk behandling, G-dräkt eller ambulant noradrenalininfusion.

svettning. Han fick god hjälp för sina potensproblem med operation av penisimplantat 1989.

Ortostatiska besvär tillkom i början av 1990-talet i form av yrsel vid hastig uppresning. Besvären tilltog successivt och ledde så småningom även till svimning.

Patienten utreddes och behandlades ingående på två olika endokrinologiska kliniker i mitten av 1990-talet respektive början av 2000-talet. Han utreddes med bl a katekolaminut-söndring, ACTH-test och datortomografiundersökning av binjurar; allt utan patologiska fynd. Tilttest visade blodtrycksfall från 120/70 mm Hg till 50 mm Hg systoliskt efter 3 minuter då provet avbröts; hjärtfrekvens hela tiden omkring 60/minut. Bandspelar-EKG visade sinusrytm omkring 60/minut med liten frekvensvariation.

Behandlingsförsök gjordes med stödstrumpor och med farmaka i olika omgångar och kombinationer i form av fludrokortison (Florinef) 0,1 mg×2 och dihydroergotamin (Orstanorm) 5 mg×3 samt även tillägg av hydrokortison (Hydrokortison) 40 mg/dag. Behandlingen hade dock ingen större effekt, och eftersom besvären tilltog och patienten ofta svimmade prövades även en G-dräkt. Inte heller den behandlingen föll väl ut. Patienten uppfattade G-dräkten som mycket besvärande, och den hjälpte inte tillräckligt för yrseln.

Blåstömningssproblem började 2003, och patienten fick tilltagande besvär som till slut ledde till oförmåga att tömma urinblåsan. Utredning visade atonisk blåsa, och patienten fick därför börja med RIK-behandling (ren intermitterent katetrisering). Sedan 2003 hade patienten också besvärande nackvärk, som han satte i samband med en trafikolycka.

Sängbunden på grund av ortostatism

I augusti 2007 lades patienten in akut på hjärtklinik, eftersom besvären tilltagit ytterligare så att han »svimmar 3–4 gånger per dag» och därför »börjat krypa på alla fyra». Under hösten 2007 vårdades han i fem omgångar på kardiologisk och geriatrisk klinik med sammanlagd tid på sjukhus längre än tiden hemma. Patienten blev från och med november 2007 så påverkad av sin ortostatism att han inte kunde sitta ens korta stunder utan att svimma. Detta innebar att han blev sängbunden och helt omvårdnadsberoende.

Förnyade utredningar bekräftade tidigare fynd. På grund av en svimningsepisod åtföljd av kramper och urinavgång utfördes EEG utan tecken på epileptogen aktivitet. Kontroll av P-noradrenalin visade mycket låga värden i storleksordningen 1/10 av förväntat värde. P-noradrenalin var i liggande 0,1 nmol/l (referensvärde 0,7–2,3 nmol/l), och vid provokation i sittande, då patienten svimmade efter ett par minuter just då provet togs, ökade värdet till bara 0,2 nmol/l (referensvärde 1,6–4,8 nmol/l). I detta läge prövades licenspreparatet midodrin (Gutron) 5 mg×3, som möjligen hade viss effekt på symptomen, men trots behandlingen svimmade patienten vid flera tillfällen.

Intravenös noradrenalininfusion enligt Oldenburg et al [5] prövades i stället som behandling. Som infusionspump användes Crono Five från Cané (Nordic Infu Care) och för kärlaccess en sedvanlig subkutan venport. Det krävdes en infusionstakt inom det översta angivna intervallet för att patienten skulle vara asymtomatisk i stående och gående. Under utprovningen framkom flera praktiska och tekniska problem, som visade på noradrenalinets potens. I samband med koksaltsflush efter avslutad infusion fick patienten vid några tillfällen extrem blodtrycksstegring upp till 260/150, trots noggrann aspiration före. Första högprecisionspumpen som prövades visade sig ha för stort pulsativt flöde, vilket också resulterade i kraftiga blodtrycksstegringar.

TABELL I. Medelvärde av blodtryck (BT) och hjärtfrekvens (HF) dagtid, nattetid och under helt dygn vid tre olika farmakologiska behandlingar.

	Dihydroergotamin + fludrokortison		Midodrin		Noradrenalininfusion	
	BT	HF	BT	HF	BT	HF
Dag	146/78	56	151/78	58	115/73	72
Natt	165/81	59	96/56	58	95/54	59
Dygn	152/79	57	138/73	58	109/67	68

Efter byte av pump och införande av nya infusions- och flushrutiner löstes problemen helt.

Patienten har nu följts polikliniskt i 17 månader och under denna tid mått utmärkt. Han sätter själv på pumpen då han ska gå upp och stänger av den innan han lägger sig. Han har klarat sig hemma hela tiden endast med hjälp av sjuksköterska från ASIH (avancerad sjukvård i hemmet) två gånger per vecka för flush av kateter och byte av ampuller. Patienten är synnerligen nöjd med behandlingen och rapporterar ett mycket aktivt liv: bl a har han åter kunnat delta i älgjakt, denna gång utan att svimma.

DISKUSSION

Ortostatisk hypotension kan i uttalade fall, särskilt vid asympatikoton form, leda till mycket svåra och invalidiserande besvär, vilket fallbeskrivningen ovan illustrerar. Den aktuella patienten hade en klassisk sjukhistoria som vid »pure autonomic failure» (Bradbury–Egglestons syndrom) med impotens, avsaknad av förmåga till svettning, ortostatisk hypotension, smärta i nacke/bak huvud och atonisk blåsa. Patienten fick så småningom helt invalidiserande besvär, trots att han under 15 år genomgått en rad undersökningar och behandlingsförsök.

Uttalade ortostatiska besvär trots läkemedelsbehandling

Patienten genomgick ambulans 24-timmars blodtrycksregistrering vid flera tillfällen. Vid kombinationsbehandling med fludrokortison och dihydroergotamin sågs klart förhöjd blodtrycksnivå över dygnet med uttalat patologisk dygnsvariation och med klart högre medelnivå nattetid än dagtid. Med licenspreparatet midodrin erhöles en bättre nattlig blodtrycks-sänkning på grund av preparatets kortare halveringstid (Tabell I). Vid bägge behandlingarna noterades dagtid kraftigt svängande blodtryck med uppreade systoliska toppar över 200 mm Hg och flera låga tryck ner mot 80 mm Hg. Under bägge behandlingarna visade hjärtfrekvensen patologiskt liten variation över dygnet (Tabell I), och patienten hade kvar uttalade ortostatiska besvär.

Noradrenalininfusion gav bra effekt

Fallbeskrivningen illustrerar ett förlopp där praktiskt taget alla vanliga behandlingsalternativ hade prövats utan tillfredsställande effekt. Det blev därför alltmer uppenbart att vår patient skulle förbli sängbunden om det inte gick att reglera blodtrycksstimuleringen snabbare. Det föll sig då naturligt att försöka efterlikna det naturliga fysiologiska svaret genom att administrera noradrenalin vid behov, dvs när patienten var uppe.

Litteratursökning visade att det finns ett arbete av Oldenburg et al från 2001 angående ambulans noradrenalininfusion till patienter med svår autonom ortostatisk hypotension [5]. I denna artikel beskrivs dramatisk klinisk förbättring hos sex patienter som följts från 6 månader till 5 år med noradrenalin

FAKTA 1.

Förslag till utrednings- och behandlingsgång vid ortostatisk hypotension

Grundläggande nivå

1. Basalutredning inkluderande noggrann anamnes, status inklusive blodtryck i liggande, sittande och stående (om möjligt) samt rutinprov och EKG.
2. Uteslut dehydrering. Med stigande ålder är dehydrering mer vanligt även utan diuretika.
3. Uteslut farmakologisk orsak. Speciellt hos äldre som behandlas för hypertoni är det vanligt att blodtrycket överskattas om det kontrolleras bara i liggande [6]. Vid diuretiskabehandling ska dehydrering alltid övervägas och diuretika seponeras om möjligt. Många andra farmaka kan också ge blodtrycksfall, t ex flertalet läkemedel vid hjärtsjukdomar, SSRI-preparat, medel mot prostatahyperplasi osv.
4. Gör ortostatiskt test för att klassificera ortostatismen som sympatikoton respektive asympatikoton. Vid oklara svimningar bör fullständigt tilltest övervägas.
5. Vid asympatikoton typ av ortostatism bör andra tecken till autonom dysfunktion sökas och utredning för autonom neuropati respektive primär autonom dysfunktion utföras.
6. Icke-farmakologisk behandling: fysisk aktivitet, undvika att ligga dagtid, tillräcklig salt- och vätsketillförsel, stödstrumpor (för att undvika venös ansamling i benen) [7].

Avancerad nivå

7. Ortostatisk träning på tillbuds har visat god effekt för patienter med dokumenterad neuralt medierad svimning [8] och kan

prövas vid sympatikoton ortostatism men rekommenderas inte vid asympatikoton form.

8. Farmakologisk behandling kan prövas om ovanstående åtgärder är otillräckliga. I en nyligen publicerad artikel varnas dock för bieffekter och allmänt bristande dokumentation av behandlingarna [9]. Fludrokortison har använts länge och verkar via plasmavolymsökning genom mineralokortikoid effekt. Dihydroergotamin och etilefrin används sedan länge allmänt i Sverige utan att det finns övertygande dokumentation. Internationellt används ofta midodrin, som är en α -1-agonist och som har en mer modern dokumentation [10]. Preparatet är inte registrerat i Sverige men finns tillgängligt på licens.

Ett gemensamt problem med ovan beskrivna farmaka är att de inte kan bistå med snabb cirkulationsanpassning mellan liggande och stående och därför oftast åstadkommer en uttalad blodtrycksförhöjning i liggande utan att säkert ge symptomlindring i stående.

9. Erytropoetin för att öka blodvolymen har framförts som behandlingsalternativ, men dokumentationen på denna indikation är dålig.
10. Kompressionsbehandling av ben och buk (s k G-dräkt) har visat god effekt i svåra fall men uppfattas ofta av patienten som besvärande [11].
11. Ambulant noradrenalininfusion har i små serier visat mycket god effekt och kan rekommenderas på försök i enstaka fall vid refraktära symtom [5].

administrerad med hjälp av bärbar infusionspump via subkutan venport.

Vår egen erfarenhet av behandlingen av den aktuella patienten har efter ett och ett halvt år varit lika god. Behandlingen har lett till klart förbättrad blodtrycks kontroll och mer fysiologisk hjärtfrekvensvariation vid dygnsregistrering. Vid 24-timmars ambulantly blodtrycksmätning noterades normala

medeltryck både dagtid och nattetid (Tabell I). Dagtid var blodtrycket svängande, men klart mindre svängande än med tidigare prövad behandling. Hjärtfrekvensen under noradrenalininfusion gav en mer normal frekvensvariation med förväntat högre hjärtfrekvens dagtid under infusion än nattetid då pumpen var avstängd (Tabell I).

Patienten har rapporterat dramatiskt förbättrad livskvalitet och har därför inte behövt söka sjukhus. I stället för att vara permanent omvårdnadsberoende har patienten nu ett mycket aktivt liv. Hemma i villan sysslar han med bla veduggning och verkstadsarbete i källaren. Även utanför hemmet har han kunnat vara aktiv genom att t ex delta aktivt i älgjakt utan att svimma.

SAMMANFATTNING

Ortostatisk hypotension är ett vanligt tillstånd som med enkla kliniska undersökningar och åtgärder ofta är ett relativt lättbehandlat tillstånd (se 1–6 Fakta 1). Här kan inte nog betonas vikten av noggrann klinisk genomgång och inte minst översyn och eventuell sanering av aktuell medicinering innan man går över till mer avancerade åtgärder. Farmakologisk behandling är den mest utbredda bland mer aktiva behandlingsformer. Man bör dock inte initiera farmakologisk behandling utan noggrann uppföljning och utvärdering, eftersom dokumentationen är bristfällig och långtidseffekterna dåligt utvärderade.

Det är också viktigt att avgöra vilken typ av ortostatism patienten lider av innan man överväger en mer avancerad behandlingsstrategi. Ortostatisk träning kan rekommenderas vid t ex sympatikoton ortostatism och neuralt medierad svimning men inte vid asympatikoton ortostatism, där i stället farmakologisk behandling kan övervägas.

Vid uttalad ortostatism, där det ofta rör sig om asympatikoton typ, kan behandling med G-dräkt prövas i vissa fall.

Den aktuella fallbeskrivningen illustrerar att i enstaka uttalade refraktära fall har behandling med ambulantly noradrenalininfusion visat mycket lovande resultat.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46(5):1470.
2. Kaufmann H. Primary autonomic failure: three clinical presentations of one disease? *Ann Intern Med*. 2000;133(5):382-4.
3. Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Jennings GL, Thompson J, Esler MD. Plasma norepinephrine responses to head-up tilt are misleading in autonomic failure. *Hypertension*. 1992;19(6 Pt 2):628-33.
4. Jemtrén A, Frykman V. ABC om synkope. *Läkartidningen*. 2006; 103:2871-5.
5. Oldenburg O, Mitchell A, Nurnberger J, Koeppen S, Erbel R, Philipp T, et al. Ambulatory norepinephrine treatment of severe autonomic orthostatic hypotension. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(1):219-23.
6. Fagrell B. Varför tas inte blodtrycket rutinemässigt i sittande i Sverige? Överbehandling av falsk hypertoni skulle kunna undvikas. *Läkartidningen*. 2001;98:338-9.
7. Gorelik O, Fishlev G, Almozni-Sarafian D, Alon I, Weissgarten J, Shteinshnaider M, et al. Lower limb compression bandaging is effective in preventing signs and symptoms of seating-induced postural hypotension. *Cardiology*. 2004;102(4):177-83.
8. Verheyden B, Ector H, Aubert AE, Reybrouck T. Tilt training increases the vasoconstrictor reserve in patients with neurally mediated syncope evoked by head-up tilt testing. *Eur Heart J*. 2008; 29(12):1523-30.
9. Pathak A, Raoul V, Montastruc JL, Senard JM. Adverse drug reactions related to drugs used in orthostatic hypotension: a prospective and systematic pharmacovigilance study in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5-6):471-4.
10. McClellan KJ, Wiseman LR, Wilde MI. Midodrine. A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. *Drugs Aging*. 1998;12(1):76-86.
11. Kalén J, Nilsson A. Behandling av postural hypotension med G-dräkt. *Läkartidningen*. 1985;82 (41):3505-6.