

Kronisk salicylat-intoxikation kan ge uttalad metabol alkalos



JONAS HÖJER, docent, överläkare
jonas.hojer@gic.se

CHRISTINE KARLSON-STIBER, överläkare; båda Giftinformationscentralen, Stockholm

Akut salicylatintoxikation leder regelmässigt till primär respiratorisk alkalos. I svåra fall, framför allt hos småbarn, uppkommer även primär metabol acidosis. Vid kronisk salicylatöverdosering uppstår emellertid ingen specifik syra-basrubbing enligt den befintliga, tämligen tunnsädda, vetenskapliga litteraturen [1-5].

Giftinformationscentralen rapporterar här fyra fall, där samtliga patienter inkommit akut till sjukhus med svår hypokalemi och uttalad metabol alkalos av oklar genes och där den gemensamma nämnaren visade sig vara kroniskt salicylatmissbruk.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. Det första fallet inträffade för flera år sedan. Giftinformationscentralen blev konsulterad angående en 38-årig kvinna, som inkommit till akutmottagningen på grund av nedsatt allmäntillstånd inkluderande muskelsvaghet och trötthet av oklar genes.

Initial provtagning visade bl a S-natrium 145 mmol/l, S-kalium 2,0 mmol/l och S-standardbikarbonat 49,6 mmol/l. Arteriellt syra-basstatus visade en metabol alkalos med pH 7,52, pCO₂ 8,6 kPa och basöverskott +24 mmol/l. S-salicylat blev aldrig taget. Patienten behandlades med upprepade infusioner av fysiologisk NaCl med tillsats av KCl 20-40 mmol/l, vilket successivt förbättrade allmäntillståndet. Efter 3 dygn hade samtliga laboratorievärden normaliserats.

Parallellt hade den differentialdiagnostiska utredningen uteslutit endokrin sjukdom (Conns syndrom/Mb Cushing) liksom diuretikanvändning, långvariga upprepade kräkningar och excessivt lakritsintag. Däremot medgav patienten så småningom ett långvarigt tablettmissbruk. Hon hade sedan många månader konsumerat minst ett 20-tal Brustabletter Treo dagligen.

Giftinformationscentralen konfirmerade att hypokalemi och uttalade kaliumförluster är typiskt för salicylatöverdosering och bedömde det rimligt att denna kaliumbrist kunde räcka som förklaring till den uttalade syra-basrubbingen.

Fall 2. Det andra fallet inträffade i början av år 2009. En 63-årig kvinna med långvarig smärtproblematik hade inremitterats akut till sjukhus på grund av förvirring och sänkt medve-

»Giftinformationscentralen rapporterar här fyra fall, där samtliga patienter inkommit akut till sjukhus...«

tandegrad. Arteriellt syra-basstatus vid ankomsten visade pH 7,73, pCO₂ 5,8 kPa och basöverskott +29 mmol/l. S-kalium var 1,8 mmol/l och S-salicylat 0,1 mmol/l. Initialt gavs intravenös kaliumsubstitution och en långsam infusion med utspädd HCl, vilken dock snart avbröts.

Via anhöriga uppkom misstankar om kroniskt tablettmissbruk av opiat- och salicylatpreparat, varför Giftinformationscentralen kontaktades. Vi gav då information om vårt tidigare, snarlika patientfall.

Efter ett par dygns tillförsel av stora mängder fysiologisk NaCl med tillsats av KCl intravenöst förbättrades patientens tillstånd och hennes laboratorievärden dramatiskt. Hon förnekade då anamnes på upprepade kräkningar men tillstod en mer än årslång överanvändning av framför allt Treo comp, förutom under de sista dagarna före ankomsten till sjukhus.

Patienten utskrevs i gott skick, och någon annan förklaring till den uttalade elektrolyt- och syra-basrubbingen hittades aldrig.

Fall 3. Sensommaren 2009 blev Giftinformationscentralen åter involverad i ett liknande fall. En 54-årig kvinna med sänkt medvetandegrad hade införts akut till sjukhus efter en suicidal överdos av diazepam och salicylat.

Ankomstprov visade S-natrium 141 mmol/l, S-kalium 2,4 mmol/l, S-standardbikarbonat 41 mmol/l, S-salicylat 3,4 mmol/l och arteriellt syra-basstatus pH 7,55, pCO₂ 6,6 kPa och basöverskott +18 mmol/l. Efter tillförsel av upprepade doser kol peroralt och flera liter fysiologisk NaCl med kaliumtillsats intravenöst förbättrades hennes tillstånd och laboratorieavvikelser snabbt.

Patienten medgav sedermera ett uttalat dagligt missbruk av bensodiazepiner och salicylat (Treo comp) i ångstdämpande syfte.

Fall 4. Det senaste snarlika fallet där Giftinformationscentralen kontaktats inträffade i januari 2010. Det gällde en 66-årig kvinna som hittats av sin dotter i ett tillstånd av akut förvirring.

På akutmottagningen konstaterades följande laboratorie-

■ sammanfattat

Här presenteras fyra fall där patienterna inkommit med hypokalemi och uttalad metabol alkalos av oklar genes och där den gemensamma nämnaren var ett kroniskt salicylatmissbruk.

Akut salicylatintoxikation leder däremot regelmässigt till primär respiratorisk alkalos. I svåra akuta förgiftningsfall uppkommer, framför allt hos småbarn, även primär metabol acidosis.

Behandling med intravenös

tillförsel av kalium samt vätska och klorider (fysiologisk koksaltlösning) var tillfyllest för att återställa syra-basbalansen i samtliga fall.

Kaliumförlusterna som uppstår vid kronisk salicylatöverdosering kan leda till uttalad metabol alkalos, särskilt om den missbrukade salicylatpreparationen, liksom i dessa fall, är av typen Brustablett och även innehåller koffein och natriumbikarbonat.

»Verkningsmekanismen bakom den uttalade metabola alkalosen i dessa fall är sannolikt komplex.«

fynd: S-kalium 2,1 mmol/l, S-PK(INR) 3,1 (typiskt förhöjt vid akut salicylatintoxikation), S-salicylat 3,2 mmol/l, a-pH 7,54, a- $p\text{CO}_2$ 8,5 kPa och arteriellt basöverskott + 30 mmol/l.

Erfarenheterna från våra tidigare fall delgavs, och rekommendationer lämnades angående behandling med upprepad peroral koladministration samt riklig intravenös tillförsel av vätska, klorider och kalium. Vidare gavs rådet att penetrera om eventuellt tablettmissbruk förelåg, då tillfälle gavs.

Efter behandling enligt dessa direktiv förbättrades tillståndet successivt, och det framkom att patienten sedan lång tid tillbaka överdoserat bensodiazepiner och Treo comp samt att hon var rökare och hade en kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

DISKUSSION

Det salicylatpreparat som tre av dessa patienter missbrukat, Treo comp, innehåller 500 mg salicylat, 50 mg koffein, 30 mg kodein, 1250 mg natriumbikarbonat och en ospecificerad mängd citronsyra per brustablett. En brustablett Treo innehåller exakt samma komponenter men saknar kodein.

Komplex verkningsmekanism

Verkningsmekanismen bakom den uttalade metabola alkalosen i dessa fall är sannolikt komplex. Vi bedömer att den farmakologiskt utlösta svåra hypokalemin är den viktigaste förklaringen. Akut och särskilt kronisk salicylatintoxikation leder till kliniskt signifikanta renala och extrarenala kaliumförluster samt ett intracellulärt inflöde av kaliumjoner i utbyte mot vätejoner [2-4].

Det samtidiga intaget av koffein bidrar ytterligare till hypokalemin, framför allt genom inducering av katekolaminpåslag, eftersom beta 2-receptorstimulering leder till ett inflöde av kalium intracellulärt [6, 7]. Därutöver kan natriumbikarbonatet i brustabletterna ha spelat en viss roll för alkalosutvecklingen, även om den samtidiga närvaron av citronsyra reducerar eller eliminerar bikarbonatinnehållet i lösning genom att frigöra koldioxid [8].

För att klargöra den eventuella betydelsen av natriumbikarbonathalten i brustabletterna lät vi utföra ett in vitro-test. Ett glas med vanligt kranvatten med ett pH-värde på 7,5 användes. Direkt efter att en brustablett Treo comp lagts i glaset sjönk pH-värdet i vattnet till 5,9 och kvarstod sedan på denna nivå, vilket talar emot någon avgörande inverkan av natriumbikarbonatet vad gäller alkalosutvecklingen.

Det är intressant att konstatera den stora likheten i dessa patienters arteriella syra-basstatus vid ankomsten till sjukhus. Förutom de extremt höga basöverskottsvärdena noterades hos alla även höga $p\text{CO}_2$ -värden som uttrycker för en kompensatorisk hypoventilation. Akut salicylatintoxikation leder ju däremot, som nämnts ovan, regelmässigt till en centralt utlöst primär hyperventilation.

Framgångsrik behandling

Behandlingen med riklig intravenös tillförsel av fysiologisk

»... risken för sådan utveckling är stor om den missbrukade salicylatpreparationen också innehåller koffein.«

NaCl med tillsats av KCl var framgångsrik i samtliga fall och ledde till normalisering av syra-basstatus inom några dagar i de tre första patientfallen. I det fjärde fallet kvarstod efter behandlingen en viss koldioxidretention samt ett basöverskottsvärde på cirka + 8 mmol/l, vilket sannolikt berodde på patientens kroniskt obstruktiva lungsjukdom.

Alternativa behandlingsmetoder som föreslagits, utöver kaliumsubstitution efter behov, vid uttalad hypokloremisk metabol alkalos oavsett bakomliggande orsak är intravenös administration av acetazolamid (Diamox), ammoniumklorid eller utspädd HCl, alternativt hemodialys [9]. Dessa metoder är dock behäftade med följande negativa effekter i nämnd ordning: förvärrad hypokalemi, toxiska biverkningar, hemolys respektive dialyskomplikationer; de rekommenderas därför sällan numer.

Kombination med koffein ger ännu större risk

Akut och särskilt kronisk salicylatintoxikation leder ofta till svår hypokalemi. Med visst stöd av litteraturen [9], men framför allt av de kliniska förloppen i dessa patientfall, drar vi slutsatsen att de långvariga kaliumförluster som uppstår vid kronisk salicylatintoxikation kan leda till uttalad metabol alkalos och att risken för sådan utveckling är stor om den missbrukade salicylatpreparationen är av typen brustablett och också innehåller koffein och natriumbikarbonat. I Sverige förekommer denna kombination förutom i Treo även i BamyI koffein och Magnecyl-koffein brus.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Olof Beck, Farmakologiska laboratoriet, Klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, har bidragit med expertutlåtande angående natriumbikarbonatets eventuella inverkan på alkalosutvecklingen i dessa patientfall samt utfört in vitro-testet.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Bailey RB, Jones SR. Chronic salicylate intoxication. A common cause of morbidity and mortality in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37:556-61.
2. Levine M, Nikkanen H, Nadel ES, Brown DFM. Weakness and mental status change. *J Emerg Med.* 2006;30:341-4.
3. Flomenbaum NE. Salicylates. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.550-64.
4. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. The salicylates. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.687-92.
5. Greer HD, Ward HP, Corbin KB. Chronic salicylate intoxication in adults. *JAMA.* 1965;193:555-8.
6. Schmidt A, Karlson-Stiber C. Caffeine poisoning and lactate rise: an overlooked toxic effect? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:1012-4.
7. Matsunami K, Imai A, Tamaya T. Hypokalemia in a pregnant woman with long-term heavy cola consumption. *Internat J Gynecol Obstet.* 1993;44:283-4.
8. Acomb C, Hordon LD, Judd AT, Turney JH. Metabolic alkalosis induced by Panadol soluble. *Lancet.* 1985;2:614.
9. DuBose TD. Acidosis and alkalosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.292-4.