

Hyponatremisk krise – alvorlig diuretikabivirkning hos eldre

Eldre kvinner er rapportert å utgjøre en særlig risikogruppe for utvikling av alvorlig hyponatremi under behandling med tiaziddiuretika. Tre kasuistikker presenteres. Sykehistoriene illustrerer de karakteristiske symptomer ved hyponatremi, med blant annet kvalme, hodepine og desorientering. Ved økende alvorlighetsgrad opptrer patologiske reflekser, fokalnevrologiske utfall og grand mal-anfall, med risiko for utvikling av status epilepticus. Natriumkonsentrasjoner omkring 110 mmol/l innebærer en relativt stor risiko for letal utgang dersom tilstanden ikke umiddelbart erkjennes og behandles. Kombinasyonen av tiazid, amilorid og/eller ikke-steroid antiinflammatoriske farmaka er angitt å være særlig risikabel. Behandling med medikamenter som innebærer hyponatremirisiko bør kun institueres etter nøye gjennomgang av indikasjonstilstanden. Andre faktorer som fører til hyponatremi gjennomgås. Mulig patogenese og terapi ved alvorlig hyponatremi diskuteres. Behandling av hyponatremi med hyperton saltinfusjon innebærer risiko for utvikling av osmotisk demyeliniseringssyndrom.

Ved behandling med tiaziddiuretika kan det utvikles alvorlige elektrolyttforstyrrelser. Tiaziddiuretika registrert i Norge inneholder virkestoffene bendroflumetiazid, hydroklortiazid eller tiazidanalogene mefrusid og klortalidon(1). Alle tiazider hemmer reabsorpsjonen av natrium og klorid i øvre distale tubuli. Utskillingen av natrium, klorid, kalium, magnesium og vann øker, mens utskillingen av kalsium og urinsyre nedsettes (1, 2). Kombinasyon av tiazidbehandling med det kaliumsparende diuretiske midlet amilorid er rapportert å være særlig risikabelt med hensyn til utvikling av hyponatremi (3). Det er imidlertid ingen dokumentasjon på at amilorid alene gir symptomgivende hyponatremi. Amilorid reduserer utskillingen av kalium og magnesium ved å nedsette utvekslingen av natrium mot kalium og magnesium i distale del av nefronet (1, 2).

Vi vil kort referere tre pasienter som utviklet hyponatremisk krise under tiazidbehandling (tab 1).

Jan Olav Aaseth
jaaseth@online.no
Marte Kvittum Tangen
Jan Otto Beitnes
Medisinsk avdeling
Kongsvinger sjukehus
2226 Kongsvinger

Aaseth JO, Tangen MK, Beitnes JO.

Hyponatremic emergency – a serious side effect of thiazide treatment in the elderly.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 921–3.

Background. Treatment with thiazide diuretics is among the most frequent causes of severe hyponatremia. Previous reports indicate that elderly women develop more severe manifestations than men. The risk of developing hyponatremia increases when thiazide diuretics are given simultaneously with NSAIDs.

Material and methods. Three typical case-stories are presented, all cases being admitted to hospital with a tentative diagnosis of cerebrovascular stroke.

Results. It is shown that hyponatremia can give rise to a broad spectrum of symptoms, ranging from unspecific dizziness and headache to alarming neurological symptoms involving lethargy and severe confusion. As far as therapy is concerned, it is important to eliminate the cause of hyponatremia, and to carry out a controlled correction with isotonic or hypertonic saline. Too rapid correction can precipitate a serious complication called osmotic demyelination syndrome.

Interpretation. Differential diagnoses of hyponatremic conditions are discussed. Prescription of drugs that involve risk of hyponatremia should be preceded by a precise evaluation of the condition and the indication for such treatment.

Pasient 1. En 86-år gammel aleneboende enke. Hun hadde hatt atrieflimmer i over ti år, som var blitt behandlet med digitoksin, men ikke antikoaguleret. På indikasjonene leggedem og moderat hypertensjon hadde hun ca. en måned før innleggelsen fått ordinert hydroklortiazid 50 mg daglig. De siste to ukene før hun ble innlagt opplevde hun økende slapphet og sykdomsfølelse, og de siste to dager hadde hun også hatt hodepine og blitt økende desorientert. Hun ble innlagt med mistanke om apoplexia cerebri. Ved innkomst var hun somnolent og gav ikke fornuftige svar. Blodtrykk 190/105, puls 118 uregelmessig (som ved atrieflimmer), ingen ankelødemer, normale lungefysikalia, ingen bilyd over hjertet. Patellar- og akilles-reflekser var sidelike og normale, plantarrefleksene var usikre. CT caput viste ingen tegn til intrakranial blødning, infarkt eller ekspansive prosesser. Laboratorieprøvene viste uttalt hyponatremi (Na 110 mmol/l).

Symptombildet ble oppfattet som hyponatremisk krise, utløst av tiazidpreparatet. Medikamenter ble umiddelbart seponert. Pasienten fikk 3

l isotont saltvann intravenøst i løpet av de to første døgn. Tredje dag hadde natriumverdien steget til 130 mmol/l. Pasientens mentale og nevrologiske status ble fullstendig normalisert.

Pasient 2. En 64 år gammel aleneboende kvinne. Hun hadde dagene før innleggelse klaget over slapphet, kvalme og brekninger. Innkomstdagen fikk pårørende ikke kontakt med henne via telefon, og heller ikke ved å banke på inngangsdøren. De greide å ta seg inn i leiligheten og fant pasienten liggende på gulvet somnolent og desorientert. Hun ble innlagt med mistanke om cerebralt insult.

Ved innkomst var hun ikke orientert for tid og sted. Blodtrykk 195/110, puls 100 regelmessig. CT caput viste ingen tegn til blødning, infarkt eller ekspansjoner. Rutinemessige laboratorieprøver var stort sett normale, bortsett fra natrium (Na 111 mmol/l), kalium (K 2,3 mmol/l) og GT (150 U/l). Det kom frem at pasienten de siste ukene før innkomst var blitt behandlet med bendroflumetiazid 5 mg daglig for hypertensjonen. Hun hadde tidligere angitt høyt alkoholforbruk. Bakgrunnen for hennes hyponatremi ble oppfattet å være tiazidbehandlingen, men elektrolyttforstyrrelsen var trolig aksentuert av alkoholinntak. Bendroflumetiazid ble umiddelbart seponert. Første innleggelsesdøgn fikk hun 3 l isotont saltvann med 40 mmol K/l intravenøst. Hun var fullt restituert allerede etter 2–3 døgn. Hun fikk etter dette lisinopril som blodtrykksbehandling.

Pasient 3. En 75 år gammel enke. Hun hadde siste fem år hatt anstrengelsesrelaterte brystsmertter oppfattet som angina pectoris. Hun hadde i ca. ti år hatt ankelsmerter, og etter hvert også ankelødem. For anginaplagen brukte hun glycerylnitrat sublingvalt med god virkning. I flere år var hun blitt behandlet med naproxen 250 mg \times 2 for ankelsmertene, som var betinget i ankelleddsartrose. De siste ukene hadde hun blitt behandlet med en tablett daglig av et kombinasjonspreparat med hydroklortiazid (50 mg) og amilorid (5 mg). De siste to dagene før innleggelsen hadde hun økende plager med hodepine, kvalme, brekninger, svimmelhet og ataksi. Hun ble innlagt med mistanke om cerebralt insult.

Ved innkomst hadde hun redusert allmenntilstand, blodtrykk 170/110, puls 76 regelmessig. Plantarrefleksen var invertert på høyre side, og hun hadde usikker finger-nesetipp-prøve bilateralt. Det var normale funn ved klinisk organstatus for øvrig, bortsett fra noe ødem over fotryggene. Rutinemessige laboratorieprøver var stort sett normale, bortsett fra serum-natrium (Na 111 mmol/l) og tilsvarende lav osmolalitet (tab 1).

Pasientens tilstand ble tilskrevet tiazidbehandlingen, gitt i kombinasyon med amilorid og et ikke-steroid antiinflammatorisk medikament. Medikamentene ble seponert. Pasienten fikk 1 l isotont saltvann intravenøst første døgn, og deretter væskerestriksjon til 0,7 l peroralt i fire døgn. Femte dag var hun fullt klinisk restituert.

Diskusjon

Symptombilde og årsaksforhold

De tre refererte tilfellene viser karakteristiske symptomer og tegn på hyponatremi, med bl.a. kvalme, hodepine og desorientering (tab 2). Ved økende alvorlighetsgrad opptrer

Tabell 1 Data for tre kvinner som utviklet symptomgivende hyponatremi under tiazid-behandling

	Pasient		
	1	2	3
Alder (år)	86	64	75
Behandlingsindikasjon	Hypertensjon	Hypertensjon	Ankelødem
Natrium i serum (mmol/l)	110	111	111
Kalium i serum (mmol/l)	3,2	2,3	3,4
Osmolalitet i serum (mosmol/kg)	260	251	250
Kreatinin i serum (µmol/l)	123	90	75
Natrium i urin (mmol/l)	20	12	18

patologiske reflekser, fokalnevrologiske utfall og grand mal-anfall, med risiko for utvikling av status epilepticus og død. De nevrologiske symptomene skyldes intercellulær bevegelse av vann som utligner den osmotiske gradient og fører til intracellulært hjerneødem. Alvorlighetsgraden avhenger både av graden av hyponatremi og av utviklings-hastigheten. Ved kronisk hyponatremi fører reguleringsmekanismer til begrenset ødemutvikling i hjernecellene. Disse reguleringsmekanismene frakter uorganiske ioner, som kalium og klor, og organiske osmolytter, som aminosyrer, ut av de ødematøse hjernecellene. Kompensasjonen kan redusere den osmotiske gradienten betydelig i løpet av et par døgn (4). Dersom hyponatremien utvikles raskt, domineres tilstanden tidlig av tegn på hypereksitabilitet, irritabilitet og forvirring. Ved natriumverdier i plasma over 125 mmol/l er kliniske manifestasjoner sjeldne. Natriumkonsentrasjoner omkring 110 mmol/l innebærer en relativt stor risiko for letal utgang dersom tilstanden ikke umiddelbart erkjennes og behandles.

Ved osmolalitetsverdier i serum under ca. 270 mosmol/kg forventes serumkonsentrasjonene av ADH (antidiuretisk hormon) å synke under referanseintervallet på 0,9–9 pmol/l såfremt kroppens forsvarssystem mot hypoosmolalitet fungerer adekvat (5). For pasient 1 fant vi en ADH-verdi på 1,7 pmol/l innkomstdagen, men verdien sank til 0,8 pmol/l tre dager senere. Dette tyder på at ADH-responsen er forsinket i forhold til natriumnivåene under slik diuretikabehandling. For pasient 2 var ADH-verdien også overraskende høy, 1,9 pmol/l, dagen etter innkomst. ADH-verdien ble dessverre ikke undersøkt for pasient 3.

En prospektiv britisk studie fant at 30 % av sykehusinnlagte eldre var hyponatremiske, hvorav 1/3 hadde symptomer forårsaket av elektrolyttforstyrrelsen (6). Hyponatremiske pasienter har økt mortalitet (7). Ifølge tilgjengelig litteratur hadde tiazider forårsaket 94 % av rapporterte tilfeller med alvorlig medikamentindusert hyponatremi inntil 1990 (8). Kvinner rammes oftere enn menn av medikamentindusert hyponatremi (8, 9). I særlig grad gjelder dette eldre kvinner (8).

Tabell 2 Symptomer og tegn på hyponatremi

Anoreksi
Kvalme
Muskelrykninger
Hodepine
Tretthet
Uklarhet, desorientering
Svekket bevissthet, koma
Krampeanfallet (miner's cramps)
Patologiske reflekser
Fokalnevrologiske utfall
Pseudobulbær paralyse
Cheyne-Stokes' respirasjon

Tabell 3 Oversikt over tilstander som gir hyponatremi

Normovolemisk/nærnormovolemisk hyponatremi
Medikamentindusert
Tiazider
Ikke-steroider antiinflammatoriske midler
Enkelte antidepressiver, ecstasy
Karbamazepin
Alkoholmisbruk
Psykogen polydipsi
Patologisk ADH-overskudd

Hypovolemisk hyponatremi (eventuelt dehydrering)
Nyresykdom (salttapende nefritt)
Ekstrarenalt salttap (med hypotont tilskudd)
Binyrebarksvikt (Addisons sykdom)
Brekninger
Diaré
Svette

Hypervolemisk hyponatremi (eventuelt ødemer)
Hjertesvikt
Leversvikt (cirrhose)
Nyresvikt (med nedsatt vannutskillings-evne)

Kombinasjonen av tiazid og amilorid er angitt å være særlig risikabel (10, 11). Det er rapportert at vannbelastning gitt til eldre tiazidbehandlede personer utløser en forsinket og redusert renal utskilling av vann sammenliknet med responsen hos yngre individer eller hos eldre uten tiazidmedikasjon (12), trolig mediert via et forsinket ADH-fall. Tilleggsbehandling med cyklooksygenasehemmere kan aksentuere den forsinkede renale respons på vannbelastningen (9).

Flere rapporterte tilfeller fra inn- og utland støtter antakelsen om at medikamenter som tiazider kan hemme nyrenes respons på hyponatremi (3, 13–19). Eldre har en svekket homøostase på en rekke områder, inkludert reguleringen av væske- og elektrolyttbalansen (20, 21). Selv om ADH-responsen på hypotensjon og osmolalitetsendringer kan være uttalt, kan stimulus-respons-tiden være forlenget (22, 23). Med alderen kommer en reduksjon av den glomerulære filtrasjonsrate som gir redusert kapasitet til å skille ut fritt vann (10, 22, 23). Tiaziddiuretika stimulerer dessuten til økt vanninntak (10, 23), hvilket kan bidra til hyponatremi.

Differensialdiagnoser

Ved differensialdiagnostisk utredning av hyponatremi (tab 3), må tilstander med patologisk økt ADH-utskilling (såkalt SIADH, syndrome of inappropriate ADH secretion) utelukkes. Prisiptelt innebærer dette at ADH-bestemmelser bør rekvireres. Patologisk økt ADH-utskilling sees ved hjerneska-der, og under behandling med enkelte psykofarmaka inklusive karbamazepin, og ved småcellet lungecancer (24). I løpet av de senere årene er det også kommet nye farmaka som kan forårsake klinisk betydningsfull hyponatremi. Det er rapportert en rekke tilfeller av hyponatremi under behandling med selektive serotoninreopptakshemmere (25–27). Her sees også overhyppighet hos eldre kvinner. En retrospektiv studie av fluoxetin og paroxetin har anslått at en av 200 behandlede over 65 år får hyponatremi forårsaket av slik medikasjon (28). Tilsvarende er flere tilfeller av hyponatremisk krise observert etter inntak av det nye misbruktstoffet ecstasy (29–31). Stoffet er vist å indusere økt ADH-sekresjon (32).

Andre årsaker til hyponatremi, bl.a. nyresvikt og binyrebarksvikt, må også tas med i de differensialdiagnostiske vurderinger. Hjertesvikt og levercirrhose kan gi hypervolemisk hyponatremi, kjennetegnet ved ødemdannning og svært lav natriumutskilling, under 10 mmol/l i urinen. Slik nedsatt natriumutskilling er ellers karakteristisk for hypovolemisk hyponatremi forårsaket av ekstrarenale salttap (tab 3).

Ved normovolemisk hyponatremi (tab 3) sees vanligvis relativt høy natriumutskilling, over 20 mmol/l i urinen. De tre refererte pasientene med medikamentindusert hyponatremi hadde imidlertid urin-natriumverdier omkring eller under 20 mmol/l, tydende på at

brekninger hadde aksentuert sykdomsbildet og gitt dette et innslag av hypovolemi. Ved patologisk økt ADH-sekresjon vil urinutskillingen av natrium vedvarende ligge over den nevnte terskelen på 20 mmol/l (33, 34).

Behandlingsprinsipper

Ved hyponatremisk krise må den utløsende grunntilstand behandles. Dersom elektrolyttforstyrrelsene er medikamentutløste, må det aktuelle medikament seponeres umiddelbart. Væskerestriksjon kan ordineres dersom hyponatremien ikke er kombinert med dehydrering. Ved symptomgivende hyponatremi med serum-natriumverdier under 120–125 mmol/l gis vanligvis intravenøst salttilskudd med isotont saltvann (0,9%, dvs. 154 mmol/l), for å oppnå en gradvis økning i serumkonsentrasjonene av natrium til ufarlige verdier, dvs. over 120–125 mmol/l (33, 34). Ved kronisk hyponatremi, som har utviklet seg over mer enn to døgn, bør ikke korreksjon skje raskere enn ca. 12 mmol/l/døgn, dvs. 0,5 mmol/l/t (34). Ved tilstander med hypervolemi, f.eks. hjertesvikt, bør saltvannsinfusjon kombineres med furosemid. Tilstander med livstruende symptomer og natriumverdier under ca. 110 mmol/l kan kreve infusjon av hypertont saltvann (3%) de første 3–4 timer av behandlingsperioden. Korreksjonstakten må likevel aldri være raskere enn ca. 2 mmol/l/t. Kliniske funn og serumkonsentrasjoner av natrium bestemmer infusjonstakt, og det anbefales overgang til infusjon med isotont saltvann så snart dette er forsvarlig. Nøyte overvåking av korreksjonsfasen er nødvendig fordi en forsert økning/normalisering av serum-natriumverdiene kan resultere i en alvorlig cerebral tilstand, såkalt sentral pontin myelinolyse. Ettersom denne demyeliniseringsreaksjonen kan omfatte ekstrapontine områder av hjernen, er det anbefalt å bruke betegnelsen osmotisk demyeliniseringsyndrom (34). Klinisk ytrer syndromet seg ved atferdsforstyrrelser, slapp tetraparese og eventuelt ved fatal utgang. I de fleste rapporterte tilfellene med demyeliniseringsyndrom har alkoholmisbruk, leversvikt, større brannskader eller sepsisutvikling ledsaget den hyponatremiske krisen (4, 34, 35).

Avslutningsvis vil vi understreke at hovedformålet med denne oversikten er å illu-

strere at tiaziddiuretika gitt til eldre disponerte individer kan gi alvorlig hyponatremi, og det er viktig at indikasjonsstillingen for slik diuretikabehandling er vurdert grundig før behandlingen institueres.

Vi takker Ivar Følling og Egil Haug for gjennomlesning og rådgivning under utarbeidningen av manuskriptet.

Litteratur

1. Vennerød AM, red. Norsk legemiddelhandbok 1998–99. Oslo: Norsk Legemiddelhandbok I/S, 1998: 513–9.
2. Lant A. Diuretics. Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1985; 29: 57–87.
3. Rask E, Olsson T, Hägg E, Anderson P-O, Svensson I. Hyponatremi av diuretika hos äldre kvinnor. *Läkartidningen* 1997; 93: 4269–71.
4. Soupart A, Decaux GT. Treatment recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 1996; 46: 1449–69.
5. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 253: 671–8.
6. Mishra SC, Mansharamani GG. Hyponatremia in elderly hospital in-patients. *Br J Clin Pract* 1989; 43: 295–96.
7. Brunsvig PF, Os I, Fredrichsen P. Hyponatremi. En retrospektiv studie. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2367–9.
8. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. *Chest* 1993; 103: 601–6.
9. Baglin A, Prinseau J, Aegerter P, Piette AM, Mornet P, Gounil M et al. Electrolyte abnormalities in elderly people. Prevalence and relation to drug treatment. *Presse Med* 1992; 21: 1429–63.
10. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 24–30.
11. Zalin AM, Hutchinson CE, Jong M. Hyponatremia during treatment with chlorpropamide and Moduretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). *BMJ* 1984; 289: 659.
12. 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.
13. Kone B, Gimenez L, Watson AJ. Thiazide induced hyponatremia. *South Med J* 1986; 79: 1456–7.
14. Canning G, McKillop G, Slater SD. Dilutional hyponatremia due to hydrochlorothiazide plus amiloride (Moduretic). *Br J Clin Pract* 1988; 42: 41–2.
15. Mathiassen B, Kromann-Andersen H. Electrolyte disorders resulting from treatment with a

- diuretic combination of hydrochlorothiazide and amiloride. *Ugeskr Læger* 1988; 150: 2391–3.
16. Johnston C, Webb L, Daley J, Spathis GS. Hyponatremia and Moduretic-grand mal seizures. *J R Soc Med* 1989; 82: 479–83.
17. Mathew TH, Boyd IW, Rohan AP. Hyponatremia due to the combination of hydrochlorothiazide and amiloride (Moduretic). *Med J Aust* 1990; 152: 308–9.
18. Kongsgaard UE, Holst-Larsen H, Lie B, Fauchald P, Nakstad PH. Alvorlig symptomgivende hyponatremi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 3617–9.
19. Van Assen S, Mudde AH. Severe hyponatremia in an amiloride/hydrochlorothiazide-treated patient. *Neth J Med* 1999; 54: 108–13.
20. Rolls BJ, Phillips PA. Aging and disturbances of thirst and fluid balance. *Nutr Rev* 1990; 48: 137–44.
21. Miller M. Hyponatremia: age-related risk factors and therapy decisions. *Geriatrics* 1998; 53: 32–42.
22. Davis PJ, Davis FB. Water excretion in the elderly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 867–75.
23. Friedlander G, Amiel C. Hyponatremia in the aged person. *Nephrologie* 1990; 11: 281–4.
24. Ræder MG, Sejersted OM. Nyrefunksjon og elektrolyttbalanse. I: Stokke O, red. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. Oslo: Universitetsforlaget, 1997; 21: 254–6.
25. Blacksten JV, Birt JA. SIADH secondary to fluoxetine. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 723–4.
26. Spigset O, Hedenmalm K, Mortimer O. Hyponatremia as a side effect of selected serotonine reuptake inhibitors. *Läkartidningen* 1998; 95: 3537–9.
27. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 348–52.
28. Wilkinson TJ, Bagg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatremia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 211–7.
29. Holde R, Jackson MA. Near-fatal hyponatremic coma due to vasopressin oversecretion after «ecstasy». *Lancet* 1996; 347: 1052.
30. Parr MJ, Low HM, Botterill P. Hyponatremia and death after «ecstasy» ingestion. *Med J Aust* 1997; 166: 136–7.
31. Holmes SB, Banerjee AK, Alexander WD. Hyponatremia and seizures after ecstasy use. *Postgrad Med J* 1999; 75: 32–3.
32. Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA («ecstasy») induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998; 351: 17784.
33. Arieff AI. Management of hyponatremia. *BMJ* 1993; 307: 305–8.
34. Mulloy AL, Caruana RJ. Hyponatremic emergencies. I: Ober KP, red. *Endocrine emergencies*. *Med Clin North Am* 1995; 79: 155–68.
35. Ellis SJ. Extrapontine myelinolysis after correction of chronic hyponatremia with isotonic saline. *Br J Clin Pract*, 1995; 49: 49–50. ○