

Legemiddelindusert hypernatremi

Espen Skarstein Kolberg
Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapotekene Oslo
E-post: espen.s.kolberg@gmail.com

SAMMENDRAG

Hensikt

Denne artikkelen gir en oversikt over de viktigste mekanismene bak legemiddelindusert hypernatremi, samtidig som de homeostatiske mekanismene for vann- og natriumkontroll i kroppen blir gjennomgått.

Materiale og metode

Relevante artikler ble innhentet gjennom ikke-systematiske søk i PubMed og Google Scholar.

Resultater

Flere legemidler kan indusere hypernatremi gjennom ulike mekanismer. Forekomsten varierer og henger sammen med andre risikofaktorer hos pasienten.

Konklusjon

Legemidler kan representere en forstyrrende faktor i kroppens homeostatiske kontroll av natrium og vann og gi hypernatremi. Kunnskap om hvilke legemidler som har denne egenskapen, samt forekomst, risikofaktorer og mekanismer er viktig både i forebygging og utredning av denne tilstanden.

HOVEDBUDSKAP

Legemidler kan forstyrre kroppens vann- og natriumhomeostase, noe som kan føre til hypernatremi.

Kjennskap til hvilke legemidler som kan forårsake hypernatremi, i tillegg til risikofaktorer og forekomst, er viktig både med hensyn til å utrede hypernatremi, samt å forebygge at tilstanden oppstår.

BAKGRUNN OG HENSIKT

I den kliniske hverdagen møter farmasøyten ofte pasienter med avvikende elektrolyttverdier. De bakenforliggende årsakene til elektrolyttforstyrrelsene kan være mange, og ofte er de også sammensatte. Høy alder, redusert nyrefunksjon og dårlig ernæringsstatus er eksempler på parametre som kan predisponere for elektrolyttforstyrrelser. En annen viktig faktor er pasientens legemiddelbruk (1).

Mange legemidler påvirker kroppens regulering (homeostatiske kontroll) av elektrolyttnivåene, og kan dermed gi elektrolyttforstyrrelser som bivirkning. I denne artikkelen ses det nærmere på vann- og natriumhomeostasen, og disse knyttes opp mot hypernatremiske tilstander hvor legemidler er en del av etiologien.

MATERIALE OG METODE

Artikkelen er basert på relevante artikler innhentet gjennom ikke-systematiske søk i PubMed og Google Scholar. Den skisserer hovedtrekkene for etiologien i hypernatremi, samt gir en oversikt over de viktigste legemidlene som kan indusere hypernatremi som bivirkning.

RESULTATER OG DISKUSJON

Homeostatiske mekanismer

Tilførsel av natrium til organismen skjer hovedsakelig i form av salt (NaCl). Dette inntaket er ikke underlagt noen form for metabolsk kontroll; vi har «saltappetitt» og inntar salt uavhengig av om mengden er større enn det faktiske behovet (2). Organismen har derfor utviklet robuste systemer for å balansere Na⁺, tross varierende inntak.

Na⁺ er hovedsakelig et ekstracellulært ion med en normalkonsentrasjon i området 137 til 145 mmol/L (3). Na⁺ holdes ekstracellulært gjennom aktiviteten til membranbundne Na⁺/K⁺-pumper som transporterer Na⁺ ut av cellene og K⁺ inn. Dette gjør at elektrolytt sammensetningen

i den intracellulære væsken er vesensforskjellig fra den ekstracellulære væsken (2). Siden celledmembranen er semipermeabel, vil vann strømme gjennom denne ved endringer i mengden oppløste partikler på en av sidene, altså ved endringer i osmolaliteten (2). En konsekvens av dette er for eksempel at en økning i ekstracellulær natriumkonsentrasjon vil medføre en forflytning av vann fra intracellulær til ekstracellulær væske (2).

Na⁺ er det viktigste ekstracellulære kationet og er sentralt i reguleringen av plasmaosmolalitet og ekstracellulært volum (2). Det er ikke mengden Na⁺ i seg selv som er avgjørende, men mengden vann Na⁺ er løst i.

Selv om mengden Na⁺ er underordnet mengden vann, er konsentrasjonen av Na⁺ bestemmende for osmolaliteten. Hypoosmolale tilstander er derfor som regel synonymt med hyponatremi, mens hyperosmolale tilstander som regel er synonymt med hypernatremi (2). Endringer i natriumkonsentrasjonen vil derfor både sette i gang kompensatoriske mekanismer i vannhomeostasen og natriumhomeostasen, hvorpå mengden vann relativt til Na⁺ endrer seg til natriumkonsentrasjonen igjen ligger innenfor normalområdet (2).

Hyponatremi (s-Natrium < 137 mmol/L) er den vanligste natriumforstyrrelsen, mens hypernatremi (s-Natrium > 145 mmol/L) opptrer sjeldnere (2). Det er likevel viktig å være oppmerksom på sistnevnte, blant annet da kritisk syke pasienter er spesielt utsatt for å utvikle denne tilstanden, og fordi legemiddelbruk, direkte og indirekte, kan gi hypernatremi (3).

Vannhomeostasen

Kroppen opprettholder vannhomeostasen ved å balansere inntak og eliminasjon av vann via aktivering av mekanismer sentralt. Inntaket av vann kontrolleres gjennom tørstetsfølelse, mens sekresjon av hormonet vasopressin (antidiuretisk hormon, ADH),

som frigjøres fra hypothalamus, kontrollerer ekskresjonen av vann gjennom nyrene (2). Begge disse systemene mottar stimuli fra osmo- og baroreseptorer som registrerer henholdsvis endringer i osmolalitet og trykk (4).

Tørst kan enten stimuleres gjennom intracellulær dehydrering som følge av økt osmolalitet i ekstracellulær væske (osmoreseptorer), eller gjennom intravaskulær hypovolemi som følge av tap av ekstracellulær væske (baroreseptorer) (4). En økning i plasmaosmolalitet og/eller fall i sirkulasjonsvolumet vil derfor stimulere til økt vanninntak i et forsøk på å rette på ubalansen (2). Osmoreseptorene er mer følsomme enn baroreseptorene hva angår å stimulere tørsthetsfølelsen. En økning på bare 1 % i plasmaosmolaliteten er nok til å utløse tørsthetsfølelse, mens terskelen for å trigge tørsthetsfølelsen er større når det gjelder volumendringer (2). Med tanke på den sentrale rollen natriumkonsentrasjonen spiller for plasmaosmolaliteten, er det som regel en økning i natriumkonsentrasjonen som utløser tørsthetsfølelsen (4).

Vasopressin frigjøres til blodbanen som respons på både økende plasmaosmolalitet og hypovolemi. Som for tørst, er osmolaliteten en mye mer følsom trigger enn fall i blodtrykk og sirkulasjonsvolum (2). Sirkulerende vasopressin utøver sin effekt i nyrene, hvor det binder seg til V_2 -reseptorer. Dette fører til en oppregulering av vannkanaler (*aquaporiner*) i nyrenes samlekanaler. (4). Økende natriumkonsentrasjon vil altså føre til økt reabsorpsjon av vann via frigjøring av vasopressin, mens en fallende konsentrasjon vil ha den motsatte effekten (4).

Det finnes også andre fysiologiske stimuli som påvirker vasopressinsekresjonen. Viktigste av disse er kvalme, som fører til økt sekresjon for å bøte på eventuelt væsketap ved oppkast (4).

Under normale forhold er selve vanninntaket i mennesket relativt uregulert, og vannhomeostasen er dermed i større grad underlagt vasopressinregulert utskillelse av fritt vann i nyrene, snarere enn kontroll av tørsthetsfølelse (2).

Natriumhomeostasen

Som nevnt innledningsvis har mennesket en saltappetitt som er uavhengig av kroppens faktiske behov. På bakgrunn av dette uregulerte inntaket er det derfor den renale natriumutskillelsen som er tannhullet i natriumhomeostasen (2).

Aldosteron er et hormon som øker nyrenes reabsorpsjon av Na^+ i det distale nefronet. Mekanismen bak dette er økning i antall

og aktivitet av ionekanaler involvert i både natrium reabsorpsjon og natrium-kalium utveksling i tubulære epitelceller (2). Flere faktorer stimulerer aldosteronsekresjon; av de mest sentrale kan nevnes angiotensin II, som dannes via renin-angiotensin-systemet i respons på blant annet fallende sirkulatorisk volum (2). Høye serumkonsentrasjoner av K^+ fører også til økt sekresjon av aldosteron, noe som gir økt utskillelse av kalium i bytte mot natrium, jf. aldosterons effekt på natrium-kaliumutvekslingen (2).

Hyperosmolalitet i plasma og atrielt natriuretisk peptid (ANP) er eksempler på to potente *hemmere* av aldosteronsekresjon (2). Førstnevnte er en intuitiv faktor med tanke på Na^+ sentrale rolle i reguleringen av plasmaosmolaliteten; ved hyperosmolalitet er det ikke ønskelig å refinere Na^+ (2). Atrielt natriuretisk peptid produseres av myokardceller og frigjøres blant annet ved økt blodtrykk og økt sirkulatorisk volum (2).

Trykknatriurese er en tredje mekanisme for kontroll av Na^+ -ekskresjonen. Denne knytter det renale perfusjonstrykket opp mot tubulær reabsorpsjon av natrium (5). Ved en økning i perfusjonstrykket, synker reabsorpsjonen av natrium og ekskresjonen i urinen øker (5). Dette involverer mediatorer som prostaglandiner, kininer, angiotensin II og nitrogenoksid, i tillegg til hemodynamiske faktorer som medullær blodgjennomstrømning og renalt interstitiell hydrostatisk trykk (5). Resultatet er en «trykkventileffekt», det vil si at økning i ekstracellulært volum og arterielt blodtrykk fører til økt utskillelse av natrium, noe som vil ha en kompenserende effekt på volumøkningen (5). Den økte utskillelsen overstyrer den aldosteronmedierte natriumreabsorpsjonen; dette betegnes som «aldosteron escape» (2).

HYPERNATREMI

Etiologi

Ved hypernatremi (s -Natrium > 145 mmol/L) står en overfor et underskudd på vann relativt til natriumioner (6). Årsaken til dette er i de aller fleste tilfeller at kroppen har tapt fritt vann, enten som en følge av underskudd i vanninntak, eller som følge av overskudd i vannutskillelsen (6). Av dette følger det at en som oftest har hypernatremi forårsaket av for lavt vanninntak (hypodipsi) og/eller manglende sekresjon/effekt av vasopressin (2). Eksempler på andre tilstander som medfører stort tap av fritt vann er akutt diaré, store brannskader og osmotisk diurese (7).

Når det gjelder tilstander som involverer vasopressindefekter, kan en skille mellom manglende sekresjon av vasopressin

sentralt (*sentral diabetes insipidus, SDI*) og manglende effekt av vasopressin renalt (*nefrogen diabetes insipidus, NDI*). Begge medfører tap av fritt vann relativt til natrium (8). Årsakene til sentral diabetes insipidus kan for eksempel være skader på hypothalamus, eller inntak av ulike substanser som hemmer frigjøringen av vasopressin (8). For nefrogen diabetes insipidus er patogenesen vanligvis knyttet til defekter i genet som koder for V_2 -reseptoren eller i genet for aquaporin (8). I tillegg kan enkelte legemidler interferere med vasopressins renale effekter, og derfor føre til nefrogen diabetes insipidus (8). Hyperkalsemi og hypokalemi kan også indusere nefrogen diabetes insipidus, en tilstand som er reversibel (2).

Personer som lider av diabetes insipidus vil som regel kunne holde osmolaliteten, og dermed også natriumnivåene, i sjakk ved å sørge for å innta nok vann (3). Vanntapet fører til økt osmolalitet, som igjen fører til stimulering av tørsthetsfølelsen. Personer med diabetes insipidus kan ha en døgndiurese på over 10–15 liter, men likevel opprettholde normale s -Natrium så lenge væsketapet erstattes fortløpende (7).

En annen sjelden, men alvorlig tilstand som kan føre til hypernatremi, er osmoreseptordysfunksjon (2). Osmoreseptorene som kontrollerer både tørsthetsfølelse og vasopressinsekresjon er lokalisert i samme området i hypothalamus, og skader i dette området fører til både hemmet tørsthetsstimulering og hemmet vasopressinsekresjon (2). Ved denne typen tilstander vil hypernatremi oppstå raskt da begge homeostatiske mekanismer for kontroll av natriumnivå er satt ut av spill. Her er det viktig å skille mellom defekter i osmoreseptorfunksjonen og redusert evne til faktisk å kjenne tørsthetsfølelsen. Ved sistnevnte tilstand, som er relativt vanlig sammenliknet med førstnevnte, kan en altså ha normalt fungerende osmoreseptorer. Det er da selve tørsthetsfølelsen som er hemmet (2).

Supplerende laboratorieundersøkelser

Tabell 1 gir oversikt over supplerende undersøkelser som kan gjøres i forbindelse med utredningen av pasienter med hypernatremi.

Risikofaktorer og prevalens

Ved gjennomgang av epidemiologiske data på hypernatremi, kan det identifiseres særlig tre grupper som har økt risiko for å utvikle hypernatremi: eldre pasienter (9), pasienter som ikke kan uttrykke tørst selv og kritisk syke pasienter (6). Spesielt sistnevnte har en

Tabell 1. Laboratorieundersøkelser ved utredning av pasient med hypernatremi.

Parameter	Tolkning
serum-osmolalitet	Er alltid forhøyet ved hypernatremi, men høy serum-osmolalitet trenger ikke nødvendigvis å bety at vi har å gjøre med hypernatremi (2).
urin-osmolalitet	En lav urin-osmolalitet (f.eks. <150–200 mOsm/L H ₂ O) i en hyperosmolal pasient forteller oss at vi mest sannsynlig står overfor en pasient med diabetes insipidus. Dette fordi pasienten mangler den konsentrerende effekten av vasopressin på urinen (2). Vær oppmerksom på at både urinstoff og glukose kan påvirke urinosmolaliteten, og at høye nivåer av begge disse stoffene kan drive diurese og forårsake hypernatremi gjennom vanntap (2).
serum-Na og serum-K sammenliknet med urin-Na og urin-K	Pasienten taper fritt vann hvis konsentrasjon av natrium og kalium i urinen er mindre enn konsentrasjonen av samme ioner i serum (6).

Tabell 2. Legemidler som er rapportert å gi hypernatremi, med antatt mekanisme og forekomst. Merk at forekomsten ofte bygger på små populasjoner, gjerne med opphopning av risikofaktorer. En må derfor være forsiktig med å ekstrapolere disse resultatene til den generelle pasientpopulasjonen.

Legemiddel	Mekanisme	Forekomst	Kilde
Laktulose	Gastrointestinale tap av vann	Caserapport(er)	(7, 11)
Sorbitol	Gastrointestinale tap av vann	Caserapport(er)	(7)
Litium	Nefrogen diabetes insipidus	8,6 % ¹ –40 % ²	(7, 14)
Amfotericin B	Nefrogen diabetes insipidus	14,6 %	(7)
Tolvaptan	Nefrogen diabetes insipidus	1,8–13 %	(7, 16)
Fenytoin	Sentral diabetes insipidus	Caserapport(er)	(7)
Demekloxyklin	Nefrogen Diabetes Insipidus	Caserapport(er)	(7, 17)
Foscarnet	Nefrogen Diabetes Insipidus	Caserapport(er)	(7)
Kolsikin	Nefrogen diabetes insipidus	Caserapport(er)	(7)
Loop-diuretika	Reduksjon av nyrenes evne til å konsentrere urinen	2,2 %	(7, 19)
Mannitolinfusjon	Tap av fritt vann ved osmotisk diurese	7–21 %	(7, 21)
Hypertone saltinfusjoner	Direkte tilførsel av Na ⁺		(7)
Paracetamol brusetabletter	Direkte tilførsel av Na ⁺	Caserapport(er)	(22)
Natriumfosfat-klyster	Direkte tilførsel av Na ⁺	81 %	(5)

¹ Pasienter som ble behandlet med litium i kombinasjon med antidepressiva.² Pasienter som ble behandlet med litium alene.

markant økt risiko for å utvikle tilstanden, noe som reflekteres i at andelen pasienter med s-Natrium > 145 mmol/L ligger på 26 % hos pasienter i intensivavdelinger (3), mot 0,72 % i primærhelsetjenesten (9).

Når det gjelder eldre pasienter skyldes økt risiko for utvikling av hypernatremi en redusert tørstfølelse som respons på dehydrering, eller at man er ute av stand til å uttrykke tørst, for eksempel ved hjerneslag (9). Hos disse pasientene vil hypernatremi utvikle seg gradvis i takt med manglende vanninntak (6).

For den kritisk syke pasienten er hovedårsaken en manglende evne til å regulere sitt eget væskeinntak, for eksempel på grunn av pasienten er intubert og/eller sedert (3). Etiologien kan også involvere hypovolemi, med påfølgende administrasjon av større mengder isotont saltvann for å korrigere dette, samt redusert evne til å konsentrere urinen og dermed til å oppregulere natriumdiuresen (6).

Følger av hypernatremi

En økning i serumnivået av natrium fører til en økt osmotisk gradient mellom ekstracellulær og intracellulær væske, med påfølgende effluks av vann fra cellene (10). Jo høyere nivåer av s-Natrium, og jo raskere nivået har steget, jo mer alvorlig er tilstanden (2, 10).

Hjerner celler er spesielt følsomme for endringer i osmotisk gradient, og kliniske manifestasjoner av hypernatremi er hovedsakelig knyttet til krympende hjerne celler (7). Tidlige symptomer er uspesifikke og inkluderer tap av appetitt, irritabilitet, rastløshet, kvalme og oppkast. Mer alvorlige symptomer utvikler seg i takt med økende serumnivå av natrium; dette omfatter koma og hjerneblødninger (10).

s-Natrium over 160 mmol/L regnes som alvorlig, men dette er også avhengig av hvor raskt tilstanden har oppstått (7). Alvorlige nevrologiske symptomer ses hyppigere hos pasienter som har utviklet høye nivåer i løpet av få døgn, mens et mildere symptombilde ofte dominerer hos pasienter som gradvis har utviklet tilstanden over tid (2).

Legemiddelindusert hypernatremi

Siden vannhomeostasen primært er bestemmende for s-Natrium, er det også hovedsakelig legemidler som interfererer med denne som kan forårsake hypernatremi (7). Det er da snakk om tap av fritt vann, enten gjennom gastrointestinaltrakten eller nyrene. Tabell 2 gir en oversikt over de vanligste legemidlene som er rapportert å gi hypernatremi. ▶

Ekstensivt vanntap gjennom gastro-intestinaltrakten kan oppstå ved overdreven bruk av osmotiske avførende midler. Eksempler på denne typen avførende midler er **laktulose** og **sorbitol** (7, 11). Under normale forhold er en slik etiologisk sammenheng sjelden, men i tilfeller hvor pasienten ikke er bevisst, og dermed ikke i stand til aktivt å erstatte væsketapene, kan denne typen vanntap være medvirkende i utviklingen av hypernatremi (7).

Legemidler kan også forårsake tap av fritt vann gjennom nyrene via sentral eller perifer hemming av vasopressin. Resultatet blir en legemiddelindusert *sentral* eller *nefrogen* diabetes insipidus (6). Her er det viktig å huske på at diabetes insipidus ikke nødvendigvis vil medføre hypernatremi; pasienten vil kunne opprettholde normale verdier av natrium så lenge vanninntaket samsvarer med vanntapet (7). En må også være oppmerksom på risikofaktorer og andre medvirkende årsaker til at det utvikles hypernatremi (12).

Behandling med **litium** er den hyppigst forekommende årsak til legemiddelindusert nefrogen diabetes insipidus. Det er også den vanligste årsak til legemiddelindusert hypernatremi (7). Nefrogen diabetes insipidus forekommer i noe grad hos nesten 50 % av alle pasienter som står på langvarig litiumbehandling, dog er tilstanden subklinisk hos de aller fleste (7). Mekanismen er en nedregulering av aquaporiner, og dermed mindre reabsorpsjon av vann i nyrene (13). Litium har også muligens en hemmende effekt på vasopressinfrigjøring sentralt (7). Når det gjelder forekomst av litiumindusert hypernatremi, har en få og små studier å støtte seg på, og en må derfor være forsiktig med å generalisere. I en gjennomgang av 55 eldre pasienter behandlet med litium alene eller i kombinasjon med antidepressiva, fant man hypernatremi hos 8 av 20 pasienter som stod på litium alene. I samme studie fant man at samtidig bruk av antidepressiva kunne ha en beskyttende effekt, da bare 3 av 35 pasienter behandlet med litium og antidepressiva utviklet hypernatremi (14). Risikofaktorer for utvikling av litiumindusert nefrogen diabetes insipidus synes å være langvarig litiumbehandling, høy konsentrasjon av litium i serum, samt frekvens av litium-intoksikasjoner (15).

Antibiotikumet **amfotericin B** kan også indusere nefrogen diabetes insipidus. Mekanismen er tenkt å være en direkte effekt på aquaporinene (6). Den liposomale formuleringen av amfotericin B er vist å være mindre potent hva angår nefrogen

diabetes insipidus og hypernatremi, men dette er doseavhengig. Ved en gjennomgang av 116 nøytrone pasienter som ble behandlet med høye doser liposomalt amfotericin B, fant en hypernatremi som ble bekreftet å være legemiddelindusert hos 14,6 % av pasientene (7).

Tolvaptan er en V2-antagonist og har behandling av hyponatremi sekundært til en uhensiktsmessig høy sekresjon av vasopressin (syndrome of inappropriate ADH release, SIADH) som indikasjon. Dette legemiddelet kan, i kraft av sin virkningsmekanisme, medføre store væsketap og dermed også hypernatremi. Forekomsten av hypernatremi er doseavhengig, og ligger i kliniske utprøvinger av tolvaptan i intervallet 1,8 % – 13 % (7, 16).

Det er vist at antiepileptikumet **fenytoin** har forbigående hemmende effekt på vasopressinsekresjonen og dermed kan forårsake sentral diabetes insipidus. Den hemmende effekten korrelerer med økende dose og det er beskrevet tilfeller av alvorlig hypernatremi som følge av inntak av toksiske doser med fenytoin (7).

Andre legemidler som kan forårsake nefrogen diabetes insipidus, og hvor det er rapportert om medfølgende hypernatremi, er **foscarnet** (antiviralt middel), **kolkisin** (middel til behandling av urinsyregikt) og **demekloxyklin** (antibiotikum) (7, 17). Demekloxyklin benyttes for øvrig, off label, i behandlingen av SIADH nettopp på bakgrunn av sin effekt på nyrene (7).

Hyponatremi er en velkjent bivirkning av **loop-diuretika** som furosemid og bumetanid (18), men denne gruppen legemidler kan også forårsake hypernatremi (7). Mekanismen er hemmet opptak av salt i den oppadstigende delen av Henles sløyfe, noe som igjen reduserer den osmotiske gradienten og interferer med nyrenes evne til å oppkonsentrere urinen. Resultatet er tap av fritt vann (7). En gjennomgang av pasienter som ble innlagt med hypernatremi på en intensivavdeling, fant signifikant økt risiko for å utvikle hypernatremi hos pasienter med diuretisk behandling, sammenliknet med pasienter uten diuretisk behandling (9).

Osmotisk diurese, det vil si store mengder ikke-absorberbare substanser i tubulære lumen i nyrene, kan medføre tap av fritt vann relativt til natrium. Dette kan oppstå blant annet ved hyperglykemi (2), høye nivåer av urea i blodet (20) og ved administrering av **mannitolinfusjoner** ved for eksempel hjerneødem (7). I disse tilfellene vil henholdsvis glukose, urea eller mannitol i urinen drive vann-diuresen. Ved mannitolbehandling er forekomsten av

hypernatremi rapportert å ligge i intervallet 10 – 21 % (7, 21). En må også være oppmerksom på økt risiko for utvikling av hypernatremi hos pasienter som ernæres enteralt via sonde, og hos pasienter som gis ernæring med et høyt proteininnhold. Her vil pasienten kunne utvikle hypernatremi som følge av vanntap gjennom diaré, glukosuri sekundært til hyperglykemi og/eller osmotisk diurese som følge av høye nivåer av urea i blod (20).

Til slutt må en åpenbar årsak til hypernatremi nevnes, nemlig *tilførsel* av store mengder Na⁺. For legemidler gjelder dette spesielt formuleringer som inneholder natrium (7), enten som hjelpestoff/saltform, for eksempel paracetamol brusetabletter (22), eller når natriumholdige væsker blir brukt som oppløsningsmiddel for parenteral administrasjon (23, 24). For utsatte pasientgrupper kan for eksempel bruk av **natriumfosfatklyster** føre til potensielle problemer, noe som gjenspeiles i at man ved en gjennomgang av 11 eldre pasienter som ble gitt denne typen klyster mot forstoppelse, fant hypernatremi av varierende grad hos 9 av dem (81 %).

KONKLUSJON

Legemidler kan representere en forstyrrende faktor i kroppens homeostatiske kontroll av natrium og vann og gi hypernatremi. Spesielt utsatte grupper er eldre, pasienter som ikke kan uttrykke tørst og kritisk syke pasienter. Kunnskap om hvilke legemidler som har denne egenskapen, samt forekomst, risikofaktorer og mekanismer er viktig både i forebygging og utredning av denne tilstanden.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Palmer BF. Approach to fluid and electrolyte disorders and acid-base problems. *Prim Care* 2008; 35: 195–213.
2. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 471–503.
3. Rosner MH, Ronco C. Dysnatremias in the intensive care unit. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 292–8.
4. Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 2004; 84: 169–208.
5. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 152–9.
6. Sam R, Feizi I. Understanding hypernatremia. *Am J Nephrol* 2012; 36: 97–104.
7. Liamis GM, Milionis HJ, Elisaf M. A Review of Drug-induced Hypernatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 2: 339–46.
8. Leroy C, Karrow W, Douillard C et al. Diabe-

- tes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris)* 2013; 74: 496–507.
9. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003; 337: 169–72.
 10. Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium – Causes, Consequences and Correction. *N Engl J Med* 2015; 372: 55–65.
 11. Lukens B, Nierman DM, Schiano TD. Lactulose: how many ways can one drug be prescribed? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1726–7.
 12. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013; 126: 256–63.
 13. Giusti CF, Amorim SR, Guerra RA et al. Endocrine disturbances related to the use of lithium. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012; 56: 153–8.
 14. Rej S, Looper K, Segal M. Do Antidepressants Lower the Prevalence of Lithium-associated Hypernatremia in the Elderly? A Retrospective Study. *Can Geriatr J* 2013; 16: 38–42.
 15. Azab AN, Shnaider A, Osher Y et al. Lithium nephrotoxicity. *Int J Bipolar Disord* 2015; 3: 1–9.
 16. Kinugawa K, Sato N, Inomata T et al. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload. *Circ J* 2014; 78: 844–52.
 17. Soudan K, Qunibi W. Severe hypernatremia following treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Med Sci* 2012; 343: 507–9.
 18. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144–53.
 19. Arampatzis S, Funk GC, Leichtle AB et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Med* 2013; 11: 1–6.
 20. Lindner G, Schwarz C, Funk GC. Osmotic diuresis due to urea as the cause of hypernatraemia in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 962–7.
 21. Seo W, Oh H. Alterations in serum osmolality, sodium, and potassium levels after repeated mannitol administration. *J Neurosci Nurs* 2010; 42: 201–7.
 22. Adams MW, Chrispin P, Spice M. An unusual paracetamol overdose. *J R Soc Med* 2004; 97: 256
 23. Choo WP, Groeneveld AB, Driessen RH et al. Normal saline to dilute parenteral drugs and to keep catheters open is a major and preventable source of hypernatremia acquired in the intensive care unit. *J Crit Care* 2014; 29: 390–4.
 24. Bihari S, Ou J, Holt AW et al. Inadvertent sodium loading in critically ill patients. *Crit Care Resusc* 2012; 14: 33–7.
 25. Ori Y, Rozen-Zvi B, Chagnac A et al. Fatalities and severe metabolic disorders associated with the use of sodium phosphate enemas: a single center's experience. *Arch Intern Med* 2012; 172: 263–5.
- Manuskriptet ble mottatt 27. februar 2015 og godkjent 23. oktober 2015. ■

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Drug-induced hypernatremia

Purpose

This article lists the most important drugs that might trigger hypernatremia. In addition, the mechanisms for homeostatic control of body water and sodium will be reviewed.

Materials and method

Relevant articles were collected using non-systematic searches in PubMed and Google Scholar.

Results

Several drugs may cause hypernatremia. The prevalence is often dependent on other risk factors present in the patient.

Conclusion

Drugs may adversely affect the homeostatic control of water and sodium and cause hypernatremia. Identifying the drugs most at risk, as well as an understanding of the underlying mechanisms, is important in the investigation and the prevention of this condition.



Boots apotek
let's feel good

Visste du at Boots har en egen produksjonsavdeling som kan levere til alle landets apotek?

Vi produserer usterile magistrelle preparater samt aseptiske legemidler.
Ta kontakt dersom du ønsker mer informasjon om levering og priser:

Telefon: 67 92 73 20 eller e-post: lab@boots.no

Boots apotek Lørenskog avd. Skårersletta Produksjon multidose og storkunde