

Läkemedel påverkar och påverkas av kroppstemperaturen

II Man har länge känt till att ett läkemedels effekt kan variera med och påverka kroppstemperaturen. Sambandet mellan läkemedel och kyla kan manifesteras sig på olika sätt:

1. Läkemedel kan sänka kroppstemperaturen.
2. Omgivningens temperatur och organismens adaptationsgrad till yttre temperaturen kan påverka fysiologiska processer.
3. Sänkt kroppstemperatur, hypotermi, kan påverka läkemedlens farmakokinetik och farmakodynamik, något som är av stor klinisk betydelse, eftersom hypotermi blir allt vanligare som ett värdefullt terapeutiskt hjälpmedel i klinisk praxis.

Läkemedel kan sänka kroppstemperaturen

I samband med att hypotermi började användas som ett hjälpmedel vid operation på öppet hjärta, försökte man inducera en »artificiell hibernation« i hopp om att kunna undkomma de rubbningar i hjärtrytmen som hos non-hibernerande däggdjur hindrade att kroppstemperaturen sänktes till alltför låga nivåer, något som de äkta vintersovarna, hibernatorena, klarade utan att arytmier uppkom [1]. Laborit och Huguenard [2] lanserade sin »cocktail lytique«, som bestod av petidin, prometazin och klorpromazin, för att inducera sin »hibernation artificielle«.

Förutom att sänka kroppstemperaturen, bl a genom vasodilatation, tillskrevs den lytiska cocktailen många andra effekter, bl a på det autonoma nervsystemet. Farmakodynamiskt inducerad hypotermi genomfördes med många olika preparatkombinationer och användes på många olika indikationer och diskuterades livligt i litteraturen på 1950-talet [3].

I slutet av 1900-talet kom rapporter om att vissa preparatgrupper kunde förorsaka hypotermi. Det gällde framför allt neuroleptika, antidepressiva och bensodiazepiner. De substanser som i Läkemedelsverkets biverkningsregister uppgivits kunna framkalla hypotermi är risperidon, klonazepam, klometiazol, kloralhydrat och biperiden.

Många patienter är utsatta för polyfarmaci. Därför är en biverkningsinformation från Läkemedelsverket särskilt övertygande. En 66-årig kvinna med kronisk schizofreni hade reagerat med hypertermi på tioridazin, klorpromazin och levomepromazin. När klonazepam insattes sjönk kroppstemperaturen, och den normaliserades när preparatet sattes ut. Vid förnyad tillförsel av klonazepam uppträdde åter hypotermi. Liknande reaktion uppkom efter tillförsel av ett annat bensodiazepinderivat, oxazepam.

Apomorfin kan minska kroppstemperaturen, vilket också

SAMMANFATTAT

Läkemedel kan sänka kroppstemperaturen, något som Laborit och Huguenard uppnådde genom sin »cocktail lytique«, som bestod av petidin, prometazin och klorpromazin.

Andra idag aktuella preparatgrupper som kan förorsaka hypotermi är neuroleptika, antidepressiva och bensodiazepiner.

Omgivningens temperatur och organismens adaptationsgrad till yttre temperaturen kan påverka fysiologiska processer.

Sambandet mellan ett ämnes toxicitet och omgivningens temperatur varierar med olika preparat.

Sänkt kroppstemperatur, hypotermi, kan påverka läkemedlens farmakokinetik och farmakodynamik, något som är av stor klinisk betydelse, eftersom hypotermi blir allt vanligare i klinisk praxis som ett värdefullt terapeutiskt hjälpmedel.

Ett viktigt exempel är att hypotermi kan påverka muskelblockerande ämnen kontrart olika beträffande duration och toxicitet.

Det finns välgrundad anledning att kräva ett »kylatest« innan ett nytt läkemedel accepteras för registrering.

Serie: Hypotermi

Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen nr 13 och 14/01.

har visats hos människa. I studier med apomorfin, som stimulerar presynaptiska dopaminreceptorer minskar ämnesomsättningen signifikant i det område av hypothalamus som reglerar kroppstemperaturen.

Äldre överlevande efter tillfällig hypotermi har visat sig ha

försämrade termoregulatoriska reflexer, och hos dessa kan t ex barbiturater och neuroleptika framkalla hypotermi, något som kunde ske även efter så relativt små doser som 5 mg nitrazepam vid en omgivande temperatur på 27°C.

Läkemedelseffekt påverkas av omgivningens temperatur

Merparten av de studier som ägnar sig åt problematiken hur man bäst skyddar sig mot köldexponering diskuterar metoder för att minska värmeförluster genom förbättrade isoleringsmöjligheter.

Men en del rapporter har undersökt möjligheterna att öka kyltoleransen genom att modifiera människans termoregulatoriska svar på kyla. De väsentligaste sätten att belysa detta problem har inneburit:

- temperaturadaptation;
- fysisk ansträngning;
- ökning av termogenesen genom koständring;
- manipulering av termoregulatorisk »set-point«;
- farmakologisk ökning av termogenesen.

Det finns ett flertal studier som visar att ändring i omgivningens temperatur leder till att många läkemedel uppvisar olika grad av toxicitet och farmakologisk effekt, och svaren kan bli konträrt motsatta [4]. Det finns ämnen som har en termogen effekt i en termoneutral och varm omgivning men som uppvisar motsatt effekt i kyla. Som exempel kan nämnas att noradrenalin och amfetamin ökar kroppstemperaturen i en varm omgivning men sänker den i en kall. Andra ämnen som uppvisar ett liknande mönster är lysergsyredietylamid-25, reserpin, 5-hydroxytryptamin, klorpromazin, fenfluramin och isoprenalin. En möjlig förklaring är att detta fenomen beror på en minskad känslighet för omgivningens temperatur.

Merparten av dessa resultat har erhållits i djurmodeller. Man har också försökt finna läkemedel som hos människa ökar energiproduktionen och därmed ökar resistensen mot kyla genom att höja kroppstemperaturen. Dessa studier har visat att beta-adrenerga agonister kan öka värmeproduktionen både hos djur och människa, inte bara i varm och termoneutral utan också i kall omgivning. Särskilt intresse har ägnats en kombination av efedrin och koffein samt efedrin, koffein och teofyllin, som ökade den termoregulatoriska termogenesen med upp till 18 procent under en tre timmar lång köldexponering i form av 10°C luft och kunde därigenom minska värmeskulden. Denna positiva effekt erhöles genom en ökad oxidation av lipider men även av kolhydrater. Även om den exakta cellulära mekanismen är oklar tycks en ökad sympatikomimetisk effekt vara involverad [5].

Samband mellan toxicitet och temperatur

Effekter av ändring i omgivningens temperatur kan uppnås på olika sätt. En mekanism, som inte sällan negligeras, är att kroppstemperaturen påverkas. Något tillspetsat skulle man därför kunna önska att problemställningen skulle vara: Hur påverkar kroppstemperaturen ett läkemedels effekt och toxicitet? Under alla omständigheter är det väsentligt att kontrollera omgivningens temperatur och mäta kroppstemperaturen när man utför toxicitets- och effektstudier i synnerhet på djur med liten kroppsvikt.

Det finns olika samband mellan ett ämnes toxicitet och omgivningens temperatur. Vanligast är ett toxicitetsminimum som ligger någonstans mellan rumstemperaturen och den termiska neutralitetspunkten, dvs 17–30°C. Toxiciteten ökar både ovanför och nedanför denna temperatur. Denna U-formade kurva gäller för t ex klorpromazin, stryknin, atropin och digitalisglykosider.

Ett annat mönster är en kontinuerligt ökande toxicitet med ökande temperatur, något som har beskrivits för dinitrofenal,

kortison, efedrin m fl. För en mer detaljerad litteraturgenomgång hänvisas till en översiktsartikel av Fuhrman och Fuhrman [4].

En faktor som är av betydelse i klinisk praxis är dessutom patientens ålder. Collins [6] rapporterar att svaret på köldexponering är mera uttalat hos äldre än hos yngre vuxna människor, och han påpekar detta fynds betydelse för val av preparat i behandlingen av hypertoni.

Viktigt att studera farmakokinetiken vid hypotermi

Sänkning av kroppstemperaturen till en nivå under den normala, hypotermi, är välkänd som en komplikation till långvarig exponering för låga yttre temperaturer. Enstaka fall av poikilotermi hos människa finns beskrivna. Hypotermi ensamt eller i kombination med andra terapeutiska åtgärder har förekommit länge [7] men har fått förnyad aktualitet under senare år.

Komplikationen hypotermi har således kunnat vändas till sin motsats och utgöra ett värdefullt terapeutiskt hjälpmedel, t ex när det gäller att begränsa omfattningen av en myokardiell skada [8] och en cerebral skada, traumatisk [9] eller nontraumatisk [10].

Med tanke på denna allt bredare kliniska bakgrund till användningen av hypotermi som ett terapeutiskt hjälpmedel är det väsentligt att känna till hur ofta använda läkemedel verkar vid olika kroppstemperatur. De patienter hos vilka hypotermi kommer till användning befinner sig ofta i ett kritiskt tillstånd, där användningen av ett stort antal farmaka kan bli aktuell.

Många kliniker utgår ifrån att farmakas effekt är ungefär densamma vid 37°C som vid 30°C. Den andra extremen representeras av dem som anser att medikamenter är verkningslösa vid hypotermi, något som snabbt bemöttes av Bjørnstad och medarbetare [11]. De påpekade att d-sotalol förlänger myocyten aktionspotential och att denna effekt tredubblas vid en temperatursänkning från 37°C till 27°C, något som visar att medikamenter ingalunda är verkningslösa vid hypotermi; snarare kan effekten potentieras vid låg temperatur.

Liknande fynd erhöles för o-demetylenkainid, ett antiarytmikum som är nära besläktat med flekainid. Denna upptäckt är viktig, eftersom arytmier är vanliga vid uppvärmning av hypoterma patienter, något som inbjuder till användning av antiarytmika: effekten kan bli oönskad med en ökad dispersion och därmed benägenhet för arytmier.

Det är många olika faktorer, delvis interagerande med varandra, som man måste ta hänsyn till för att förklara ett läkemedels påverkan av kroppstemperaturen [4]:

1. Toxicitet och effektduration kan påverkas helt olika av en ändring av kroppstemperaturen. Pentylentetrazols toxicitet är oförändrad under hypotermi medan effektdurationen förlängs flera hundra gånger.
2. Temperaturen kan påverka effektduration eller intensitet.
3. En sänkning av temperaturen kan avslöja en effekt som inte är uppenbar vid normotermi. Som exempel kan anföras att acetylkolin som inte har någon effekt på isolerat förmak från kanin vid 37°C återupprättar kontraktion, som inhiberas av en temperatursänkning.

Hemodynamiska faktorer kan också spela in. Om hjärtminutvolymen av någon anledning ändras – den minskar under hypotermi – kan man förvänta sig att eliminationsmekanismer som är avhängiga blodflödet också förändras. Detta antagande stöds av en fallbeskrivning [12], där en 37-årig man i suicidsyfte tagit 11,2 g sotalol. Man fann att eliminationshastigheten ökade samtidigt som systemblodtrycket gick upp, något som tolkades som ett uttryck för en förbättrad njurfunktion,

när betablockaden minskade: sotalol elimineras huvudsakligen via njurarna.

Av betydelse även i klinisk verksamhet

Alla dessa hittills kända – men också ännu okända – mekanismer är av intresse inte bara för dem som arbetar i artificiella experimentella situationer, utan även i högsta grad för de praktiskt verksamma klinikerna, eftersom hypotermi blivit ett allt vanligare terapeutiskt adjuvans i situationer som kräver tillförsel av läkemedel som tillhör vitt skilda preparatkategorier. Nedan följer ett antal exempel som delvis är hämtade ur Fuhrmans och Fuhrmans översiktsartikel [4].

Speciesskillnader framgår av att klorpromazin förlänger överlevnaden 2,5 gånger hos råttor med en rektaltemperatur på 23°C, medan klorpromazins toxicitet hos kanin ökar vid hypotermi. Samma ökade toxicitet ses hos råttor för pentobarbital.

Man har länge känt till att hypotermi förlänger adrenalinsvaret, men att dess effekt på hjärtats frekvens och kontraktionsamplitud avtar. Pressoraminer används ofta på intensivvårdsavdelningar med dåliga patienter inklusive hypoterma sådana. Vid tillförsel av pressoraminer till hund vid 36°C och 24°C fann man att effekten varade dubbelt så länge vid den lägre temperaturen, och effekten av adrenalin, efedrin, metamfetamin, fenylefrin och metoxamin var antingen oförändrad eller måttligt nedsatt medan effekten av levarterenol på kontraktionskraft och blodtryck var mycket mindre vid hypotermi än vid normotermi.

Melnikov och medarbetare kunde på isolerade råttförmak visa att jämfört med vid 35°C isoprenalin vid 28°C inte längre resulterade i en signifikant inotrop effekt, och vid 20°C reducerade isoprenalin både kontraktionskraft och effektiv refraktärperiod, något som inhiberades genom tillförsel av propranolol. Melnikov påpekar att denna isoprenalin-betingade negativt inotropa effekt kan utgöra ett bekymmer för kliniker som handhar patienter vid kirurgi i hypotermi [13].

Förlängd duration av muskelrelaxantias effekt

Muskelförlamande medel är en annan vanligt förekommande preparatgrupp. På katt fann man att tubocurarins blockerande effekt var mindre uttalad vid 25–30°C än vid 38°C, men blockaddurationen påverkades inte. Andra muskelblockerande ämnen som succinylkolin och dekametonium befanns ha en betydligt längre duration vid 31°C än vid 36°C, och hypotermi ökade blockeringsgraden. Således resulterade hypotermi i en motsatt blockadeffekt av dessa två senare ämnen än med tubocurarin. Åtskilliga av dessa studier har genomförts även på människa och med likartade resultat.

Kroppstemperaturens betydelse för effekten av muskelrelaxantia stöds av färsk publikationer. Smeulers och medarbetare [14] konkluderar att extrakorporal cirkulation i hypotermi förlänger duration och effekt av uppehållsdos och ändrar rokuroniums koncentration–responsförhållande, något som kan bero på antingen en ökad känslighet i den neuromuskulära transmissionen och/eller minskad muskelkontraktilitet, eller vara resultatet av en minskad plasmaclearance under hypotermi.

Asokumar och medarbetare [15] fann att doxacuriums eliminationshastighet var snabbare vid normotermi än vid hypotermi extrakorporal cirkulation, och Diefenbach och medarbetare [16] konstaterade att det varierande behovet av atracurium gick parallellt med ändringarna i temperatur snarare än med igångsättande eller avslutande av den extrakorporala cirkulationen. Som exempel på hur viktigt det är att undersöka varje preparat individuellt kan framföras Petros och medarbetares studie [17], där man jämförde alfentanil vid normo-

term och hypotermi extrakorporal cirkulation. De fann att halveringstiden för eliminering av alfentanil inte signifikant skilde sig mellan grupperna.

Nödvändigt att kylatesta nya preparat

Pentobarbitalinducerad hyperglukemi hos kanin vid 38°C uppträder inte vid en kroppstemperatur på 27°C. Det har också bekräftats att insulininducerad hypoglukemi fördröjs eller förhindras helt vid hypotermi.

Heparin är ett ofta använt preparat vid hypotermi, inte minst i samband med extrakorporal cirkulation. Eliminering av heparin från plasma är exponentiell både hos normo- och hypoterma hundar. Genomsnittet för en halvering av plasmaheparinkoncentrationen var 63 minuter vid 36°C och 128 minuter vid 29°C, en icke ovanlig temperatur i kliniska sammanhang.

Nitroglycerin används ofta för att kontrollera blodtrycket under operation med hjärt–lungmaskin, men ofta uppträder en oförklarad minskning av effekten. Detta föranledde Booth och medarbetare [18] att göra en studie som pekade på följande förklaring: hypotermi minskar nitroglycerins biotransformation med kväveoxid, NO, som slutresultat, något som resulterar i en minskad kärl dilatation. Deras fynd pekade också på att det förelåg skillnad mellan män och kvinnor.

Också endotelin-1 (ET-1) har visat sig vara temperaturberoende. Tonz och medarbetare [19] har publicerat studier som visar att de hemodynamiska skillnader som uppträder efter normotermi respektive hypotermi extrakorporal cirkulation kan åtminstone delvis medieras av temperaturberoende ändringar i ET-1 plasmanivåer.

Det är uppenbart från de anförda exemplen att ett läkemedel kan uppvisa helt olika egenskaper vad beträffar det farmakologiska svaret, om det testas i normotermi eller vid sänkt kroppstemperatur. Med tanke på att hypotermi blivit ett allt oftare använt terapeutiskt hjälpmedel, inte bara i kirurgiska utan även medicinska sammanhang, finns det väl grundad anledning att överväga om det inte är dags att kräva ett »kylatest« innan ett nytt läkemedel accepteras för registrering, på samma sätt som det blivit accepterat att ta hänsyn till den biologiska rytmens effekt på det farmakologiska svaret: likaväl som det finns ett locus minoris resistentiae finns det ett tempus minoris resistentiae [20].

Referenser

- Johansson BW. The hibernator heart – Nature's model of resistance to ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 826–32.
- Laborit H, Huguenard P. Technique actuelle de l'hibernation artificielle. *Presse Méd* 1952; 60: 1455.
- Cerletti A, Rothlin E. Untersuchungen zur Frage der pharmakodynamisch induzierten Hypothermie. *Acta Neurovegetativa* 1955; XI: 260–74.
- Fuhrman GJ, Fuhrman FA. Effects of temperature on the action of drugs. *Ann Rev Pharmacol* 1961; 1: 65–78.
- Mercer JB. Enhancing tolerance to cold exposure – How successful have we been? *Arctic Med Res* 1995; 54 suppl 2: 70–5.
- Collins KJ. Age-related changes in autonomic control: The use of beta blockers in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 1257–62.
- Eriksson L. Lung transplantation. Clinical and experimental studies [dissertation]. Lund: Lunds universitet, 1998.
- Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: A practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 372–83.
- Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336: 540–6.
- Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL et al. Body temperature in acute stroke: relation to stro-

- ke severity, infarct size, mortality, and outcome. The Lancet 1996; 347: 422-5.
11. Björnstad H, Tande PM, Refsum H. Aksidentell hypotermi. Medikamenteffekter ved hypotermi. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 634-5.
 12. Gustavsson CGÅ, Vinge E, Norlander BO, Pantev E. Pharmacokinetic evaluation of a case of massive sotalol intoxication. Ann Pharmacother 1997; 31: 856-9.
 13. Melnikov AL. Modulation of the cardiac electrophysiologic and inotropic effects of some intravenous anesthetics and inotropic agents by low temperatures. An experimental study with special reference to electromechanical effects of diazepam. Tromsø: University of Tromsø, 1997.
 14. Smeulers NJ, Wierda JM, van den Broek L, Galland Huet RC, Hennis PJ. Effects of hypothermic cardiopulmonary bypass on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium. J Cardiothorac Vasc Anesth 1995; 9: 700-5.
 15. Asokumar B, Cheng D, Chung F, Peniston C, Sandlar A, Varin F. Pharmacokinetics of doxycycline during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass surgery. Can J Anesth 1998; 45: 515-20.
 16. Diefenbach C, Abel M, Buzello W. Greater neuromuscular blocking potency of atracurium during hypothermic than during normothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 1992; 75: 675-8.
 17. Petros A, Dunne N, Mehta R, Dore CJ, van Peer A, Gillbe C et al. The pharmacokinetics of alfentanil after normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 1995; 81: 458-64.
 18. Booth BP, Brien JF, Marks GS, Milne B, Cervenka F, Pym J et al. The effects of hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass on glyceryl trinitrate activity. Anesth Analg 1994; 78: 848-56.
 19. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Shaw S, Luscher TF, Turina M. Postoperative hemodynamics depend on cardiopulmonary bypass temperature: the potential role of endothelin-1. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11: 157-61.
 20. Johansson BW. Biologiska rytmer. Observanda Medica 1977; 4: 27-32, 56-60.

SUMMARY

Drugs affect and are affected by body temperature

Bengt W Johansson

Läkartidningen 2001; 98: 2178-81

There are several connections between drugs and cold. Drugs can lower body temperature; ambient temperature together with the adaptive capacity of the organism can influence various physiological and also pharmacological processes; furthermore, hypothermia can have an effect on drug pharmacokinetics and pharmacodynamics which is of considerable clinical importance, since the application of hypothermia as a therapeutic adjuvant is on the rise. The present paper discusses different aspects of these problems, concluding with a proposal that it may now be time to ask for the results of a »cold effect test« before a new drug is accepted for common use, especially in hypothermic patients.

Correspondence: Bengt W Johansson, Universitetssjukhuset MAS, Hjärt-lungkliniken, Sektionen för kardiologi, SE-205 02 Malmö, Sweden.

Särtryck Läkartidningen

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 55 kr.

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed ex
av "Enligt min erfarenhet"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker