

## Cipramil vid dialys



*Behöver citalopram dosjusteras vid kontinuerlig hemodiafiltration (CVVHD)?*

*Patienten är en man i 50-årsåldern som levertransplanterades för fyra månader sedan och som under en utdragen IVA-vistelse utvecklade ett paniksyndrom. Citalopram (Cipramil) 20 mg dagligen sattes in. Han har förutom detta en anurisk akut njursvikt och behandlas med CVVHD 18 timmar varannan dag.*

**Staffan Ohlsson/Ylva Böttiger, DRIC (Huddinge), mars 2004, Drugline nr 20720**

Citalopram är en selektiv serotoninåterupptags-hämmare (SSRI) och elimineras huvudsakligen genom demetylering via cytokrom P450(CYP) enzymerna CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 [1]. Ungefär 12 procent av läkemedlet utsöndras oförändrat i urinen. Proteinbindningen uppgår till ca 80 procent [2].

Det finns endast en studie av citaloprams farmakokinetik vid hemodialys. I den jämfördes fyra hemodialyspatienter med åtta friska kontroller. Inga signifikanta skillnader mellan grupperna i toppkoncentration eller ytan

under kurvan (AUC) kunde påvisas efter en singeldos citalopram. Endast 1 procent av given dos återfanns i dialysatet under en 3,5–4 timmar lång hemodialys [3].

Clearance av små molekyler (exempelvis urea) är lägre under CVVHD än under hemodialys (HD) (ca 35 ml/min jämfört med ca 250 ml/min beroende på blod- och dialysatflöde samt filteregenskaper), men total clearance av proteinbundna molekyler kan vara högre under CVVHD än HD beroende på längre behandlingstid och högre grad av konvektiv transport. Man bör

dock komma ihåg att clearance vid CVVHD motsvarar bara en tredjedel av normal njurfunktion.

Slutsatsen av detta blir att man kan ge normala doser av citalopram även till dialyserade patienter.

### Referenser

1. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M. Metabolic drug interactions. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000.
2. Dollyer C, editor. Therapeutic drugs. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
3. Spigset O, Hägg S, Stegmayr B, Dahlquist R. Citalopram pharmacokinetics in patients with chronic renal failure and the effect of hemodialysis. Eur J Clin Pharmacol 2000;56(9-10):699-703.

Hos personer som inte har diabetes och använder  $\beta$ -receptorblockerare verkar risken för påverkan på glukoskoncentrationer vara minimal [1, 2].

**Vi har inte funnit** några studier som tyder på att  $\beta$ -receptorblockerare kan utlösa diabetes. Däremot har man sett hyperglykemi hos typ 2-diabetiker som resultat av inhibering av insulinutsöndring orsakad av  $\beta$ -receptorblockerare [1, 2]. I en översikt från 1992 sammanfattas en serie studier som visat att behandling med såväl selektiva  $\beta$ -receptorblockerare, t ex metoprolol, som tiazid-diuretika kan minska insulin känsligheten med 15–30 procent samtidigt som insulin utsöndringen ökar [3].

Det finns flera anledningar till att  $\beta$ -receptorblockerarna fått dåligt rykte när det gäller behandling av diabetiker [4]. Behandling med  $\beta$ -receptorblockerare ger bl a tendens till ökade triglyceridnivåer och sänkta HDL-nivåer, ökat fasteblodssocker, HbA<sub>1c</sub> och insulinresistens, förlängd insulininducerad hypoglykemi och maskering av hypoglykemiska symptom.

Det finns dock studier som talar till  $\beta$ -receptorblockerarnas fördel vid behandling av typ 2-diabetiker. Av totalt 14 655 patienter med hjärt-kärlsjukdom som rekryterats till BIP-studien (Bezafibrate Infarction Prevention) hade 2 723 typ 2-diabetes [4]. Av dessa fick 911 behandling med  $\beta$ -receptorblockerare, medan 1 812 inte fick det. Över en treårsperiod jämfördes mortaliteten i dessa två grupper. Totalt avled under perioden 7,8 procent av dem som fick  $\beta$ -receptorblockerare jämfört med 14 procent av dem som inte fick  $\beta$ -receptorblockerare (44-procentig minskning). Man noterade även en relativ minskning på 42 procent i hjärtdödlighet mellan de två grupperna.

Det finns beskrivet att icke selektiva  $\beta$ -receptorblockerare kan fördröja normalisering av insulininducerade låga blodglukosnivåer, varför i första hand en selektiv  $\beta$ 1-receptorblockerare, t ex metoprolol, bör väljas till typ 2-diabetiker som behöver insulin [4]. Det har även hävdats att selektiv  $\beta$ 1-receptorblockad bör vara förstahandsvalet till yngre/medelålders patienter

(upp till 60–65 års ålder), vare sig de har typ 2-diabetes eller inte, eftersom det är i den patientgruppen  $\beta$ 1-receptorblockerare visat bäst resultat [6].

I det svenska biverkningsregistret finns endast en rapport om förvärrad diabetes av metoprolol [7]. Samband var bedömt som möjligt. Sammanfattningsvis saknas det stöd, både i litteraturen och i biverkningsstatistiken, för att metoprolol skulle utlösa diabetes hos friska personer.

### Referenser

1. Micromedex Healthcare Series, Greenwood Village, (Co): Thomson Micromedex.
2. Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1991.
3. Lithell H. Insulin resistance and cardiovascular drugs [abstract]. Clin Exp Hypertens A. 1992;14:151-62.
4. Cruickshank JM. Beta-blockers continue to surprise us [review]. Eur Heart J. 2000;21:354-364.
5. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotan A, Mandelzweig L, Goldbourt U, et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Am J Cardiol. 1996;77:1273-7.
6. Cruickshank JM. Beta-blockers and diabetes: the bad guys come good [review] Cardiovasc Drug Ther. 2002;16:457-70.
7. Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsregister, citerat 2004-02).



## Betareceptorblockerare och diabetes

*Fråga: Kan metoprolol (Seloken Zoc) utlösa diabetes?*

*Frågan rör en man som genomgick en kranskärlsoperation (CABG) för fem år sedan, har högt blodtryck och nu fått diagnosen diabetes typ 2. Han medicinerar med metoprolol 50 mg, klopidogrel (Plavix) 75 mg och pravastatin (Pravachol) 40 mg.*

**Pia Holmström/Tom Mjörndal, ELINOR (Umeå), februari 2004, Drugline nr 21419**