

# MEDIACIN

Nr 6/16 7 april

## Har furosemid antikolinerga effekter?

Kan det verifieras att furosemid har antikolinerga effekter?

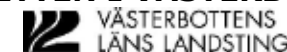
Furosemid är ett loop-diuretikum som ger ökad diures genom hämning av kloridabsorptionen i den uppåstigande delen av Henles slynga, men även i proximala och distala tubuli, liksom ökad utsöndring av elektrolyter som natrium, magnesium och kalcium. Bland mycket vanliga biverkningar återfinns elektrolytstörningar (t.ex. hypokloremi, hypokalemi), dehydrering och hypovolemi, särskilt hos äldre patienter. Muntorrhet och konfusion är andra kliniskt kända biverkningar av furosemid (1), vilka skulle kunna förklaras av den diuretiska effekten (ökad vätskeförlust och elektrolytrubbningar).

Muntorrhet och konfusion är biverkningar som ofta associeras till antikolinerg effekt av läkemedel, som t.ex. läkemedel mot inkontinens och fentiazinderivat som alimemazin (Theralen) och prometazin (Lergigan).

Vid litteratursökning har vi inte kunnat hitta några klara belägg för att furosemid skulle ha antikolinerg aktivitet. Evidensen för att furosemid skulle ha antikolinerg aktivitet tycks framförallt grunda sig på en äldre *in vitro*-studie av Tune et al. (2), till vilken andra artiklar refererar i olika led (däribland referens 3,4).

## MEDICINSKT MAGASIN UTGIVET AV LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I VÄSTERBOTTEN

Utkommer varannan vecka. Sökväg: [vll.se](http://vll.se) och [linda /Vård /Läkemedel/](mailto:linda@vll.se)



REDAKTION: Läkemedelskommitténs kansli  
ANSVARIG UTGIVARE: Bo Sundqvist  
REDAKTÖR: Magdalena Pettersson 090-785 31 96  
Nästa nummer utkommer torsdag 21 april med  
calendariuppgifter för veckorna 17 och 18 2016

Bidrag ska vara redaktionen tillhanda senast måndag 18 april kl 12.00 till [magdalena.pettersson@vll.se](mailto:magdalena.pettersson@vll.se) eller fax: 090-12 04 30 Postadress: Magdalena Pettersson, Läkemedelscentrum, NUS, 901 85 Umeå

I den kortfattade artikeln beskrivs att man mätt olika läkemedels antikolinerga "effekt" [*vår markering*] genom att mäta läkemedlets affinitet till muskarinreceptor via en antikolinerg radioreceptorstudie *in vitro* (standardkoncentration  $10^{-8}$ M) (2). Detta korrelerades till atropins affinitet genom att omvandla erhållna mätvärden till atropinekvivalenter (ng/ml) (2). I en tabell i artikeln listas furosemid högst upp (baserat på att det är det av läkemedlen som används mest, inte högsta värdet), med en antikolinerg läkemedelsnivå på 0,22 (ng/ml atropin ekvivalenter). Bland andra läkemedel med liknande nivåer i denna studie (0,22-0,25 ng/ml atropin ekvivalenter) kan nämnas digoxin, lanoxin (digoxin-liknande), nifedipin och ranitidin.

I motsats till ovanstående *in vitro* radioreceptor-studien av Tune et al. 1992, fann Chew et al. 2008 i en annan radioreceptorstudie *in vitro* ingen eller minimal antikolinerg aktivitet (AA) hos furosemid (mätt som bindning till muskarina receptorer) (5). Furosemid uppvisade inte AA vid terapeutiska koncentrationer och endast viss AA vid den högsta koncentrationen som studierades (mätt som pmol/mL atropin-ekvivalenter). Författarna konkluderar att läkemedlet inte har AA inom det terapeutiska intervallet, men att patienter med ovanligt höga toppkoncentrationer av furosemid eller de som får supraterapeutiska doser skulle kunna uppvisa viss AA. I denna studie studerades 107 olika läkemedels affinitet till muskarina receptorer vid flera olika koncentrationer, vilka enligt författarna var

terapeutiskt relevanta utifrån doser som används av dessa läkemedel till äldre. Författarna menar att den standardkoncentration på  $10^{-8}$ M som användes i tidigare studie av Tune et al. 1992, inte var kliniskt relevant för flera av de då studerade läkemedlen.

Inom forskning har man använt en radioreceptor analys för att skatta en persons totala antikolinerga belastning, antikolinerga aktivitet (AA) (5). Man mäter då AA i patientens serum genom att mäta alla substanser som kan binda till muskarina receptorer (t.ex. läkemedel, metaboliter och ev. endogena ämnen). Man har i studier sett en association mellan patientens serum AA och kognitiv förmåga, verbalt minne, möjlighet att sköta sig själv och förekomst av delirium.

Det finns ingen standardiserad metod för att skatta AA hos läkemedel (6). I två olika artiklar presenteras listor över läkemedel med gradering av deras AA (6,7), men tyvärr specificeras inte vilka evidens som krävs för de olika skattningarna och då det saknas referenser går det inte att avgöra vilken typ av studier som ligger bakom en viss skattning. I den ena artikeln anges att furosemid har möjlig antikolinerg aktivitet (ej definierat ytterligare) (6), medan man i den andra artikeln inte alls listar furosemid bland läkemedel med antikolinerga effekter (på en konstruerad skattningsskala som de kallar "*Anticholinergic Risk Scale*") (7). Den aktuella skalan är framtagen av tre författare som var och en

# CALENDARIUM

## MEDICORUM BOTNIAE OCCIDENTALIS

Calendarium tar upp t.ex. föreläsningar, kurser, disputationer och andra evenemang av medicinskt intresse i hela Västerbotten – bidrag mottages tacksamt!

**När inte annat anges är platsen NUS**

har granskat evidensen i litteraturen och tillsammans röstat fram en skattning för respektive läkemedel.

### SAMMANFATTNING

Det förefaller inte sannolikt att furosemid skulle ha antikolinerg effekt vid terapeutiska doser.

Utifrån resultat i en muskarin radioreceptorstudie *in vitro* vid terapeutiska koncentrationer bedöms furosemid inte ha någon, eller minimal antikolinerg aktivitet. I en liknande tidigare publicerad studie som använde högre koncentration noterades högre antikolinerg aktivitet, vilket refererats i olika led i den vetenskapliga litteraturen.

Det är svårt att bedöma den kliniska relevansen av dessa *in vitro*-resultat. Misstänkta biverkningar av furosemid som muntorrhet och konfusion kan förklaras av den vätskedrivande effekten och rubbad elektrolytbalans och behöver nödvändigtvis inte tyda på en antikolinerg aktivitet.

Susanne Westman Apotekare  
Jonas Claesson, Överläkare, specialist i Klinisk farmakologi

Detta är en utredning från Evidensbaserad läkemedelsinformation i norr, Elinor. Om någon av referenserna önskas går det bra att höra av sig till [elinor@vll.se](mailto:elinor@vll.se)

### Granskning bekräftar känd risk för lunginflammation med inhalede kortikosteroider vid KOL

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMAs säkerhetskommitté (PRAC) har granskat den sedan tidigare kända risken för lunginflammation med inhalede kortikosteroider då de används vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Risken bedöms föreligga för samtliga olika typer av inhalede kortikosteroider.

KOL är en långvarig lungsjukdom där de finaste luftvägarna blir skadade eller blockerade, vilket leder till andningssvårigheter. Kortikosteroider används ofta inom EU för behandling av KOL och tas vanligtvis genom inhalation med hjälp av en inhalator.

Säkerhetskommitténs granskning bekräftar att patienter med KOL som behandlas med inhalede kortikosteroider löper högre risk att utveckla lunginflammation. Dock anser kommittén att nyttan med inhalede kortikosteroider fortsatt överväger riskerna. Kommittén granskade också huruvida det finns någon skillnad i risken för lunginflammation mellan olika läkemedel av den här typen, men fann att det vetenskapliga stödet för att dra några sådana slutsatser var otillräckligt. Lunginflammation är en vanlig biverkning för samtliga inhalede kortikosteroider.

En uppdatering av produktinformationen rekommenderas för att rätt spegla det aktuella kunskapsläget. Det är ingen förändring i hur dessa läkemedel ska användas, men sjukvårdspersonal

och patienter ska vara vaksamma för tecken eller symtom på lunginflammation hos personer med KOL, detta eftersom sjukdomsbilden för lunginflammation liknar försämringsperioder, så kallade exacerbationer, av den underliggande sjukdomen KOL.

Rekommendationen från säkerhetskommittén överlämnas nu till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMAs vetenskapliga kommitté, CHMP, som kommer att ge ett slutgiltigt utlåtande. Ytterligare detaljer inklusive råd för patienter och sjukvårdspersonal kommer att publiceras när CHMP ger sitt slutgiltiga utlåtande

### v 16

**Onsdag 20 april 12.10 – 12.55**

**Läkemedelslunch**

**Pascal-tips för säker Apodos i Västerbotten**

Roswitha Abelin Apoteket AB

**Bergasalen, NUS** samt videokonferens

Anmälan senast 17 april via utbildningsportalen, linda

*Läkemedelscentrum*

**Fredag 22 april 13.00 – 16.00**

**Vikten av importerade infektioner: Kan globala förändringar förklara dengueutbrott?**

Disputation Mikkel B Quam

Sal 135, Allmänmedicin, by 9A

*Epidemiologi och global hälsa*