

Bruk av legemidler hos eldre

AV OLAV SPIGSET

Behandling med legemidler hos eldre kompliseres av en rekke faktorer. Både fysiologiske aldersforandringer og kroniske sykdommer vil kunne påvirke legemiddeffektene, vanligvis med en økt risiko for bivirkninger og toksisitet. I tillegg vil kombinasjonsbehandling med legemidler øke risikoen for interaksjoner og gjøre det vanskeligere å ta legemidlene som forskrevet. I denne artikkelen vil de viktigste prinsippene for bruk av legemidler hos eldre bli gjennomgått.

Til tross for at personer over 65 år bare utgjør omtrent 15 prosent av befolkningen, brukes mer enn halvparten av alle legemidler av pasienter i denne aldersgruppen. I gjennomsnitt bruker personer over 70 år tre til fem legemidler fast. Hos de aller eldste er tallet enda høyere. Sykehjemspasienter bruker i gjennomsnitt seks til åtte legemidler daglig. Dette fører både til praktiske problemer med å ta legemidlene og gir en økt risiko for bivirkninger og interaksjoner.

Hvordan huske på å ta legemidlet?

Hos eldre er det enda viktigere enn hos yngre å begrense antall legemidler som pasienten til enhver tid bruker. Trenger pasienten alle legemidler som bukes for å forhindre hendelser som kanskje ligger fem til ti år fram i tid? En stor del av pasientene vil likevel ikke ta disse midlene som forskrevet. Mens andelen non-compliance er rundt 30% hos yngre og hos eldre som bruker tre eller færre legemidler, øker tallet til 65% hos eldre som bruker fire eller flere legemidler. Satt på spissen kan man ut fra dette hevde at det å forskrive flere enn tre legemidler samtidig i beste fall ikke vil gi noen særlig tilleggsgevinst hos eldre; det vil bare føre til at pasienten ikke tar legemidlene som forskrevet. Siden disse tallene gjelder uten bruk av doseringshjelpemidler, er det imidlertid grunn til å tro at situasjonen vil være bedre hvis slike hjelpemidler brukes. Det er derfor all grunn til å huske på å diskutere med pasienten hvordan han/hun rent praktisk skal huske å ta legemidlene. Det kan dreie seg om bruk av dosett, om det er mulig å få hjelp fra pårørende eller andre,

Olav Spigset

er overlege ved Avdeling for legemidler, St. Olavs Hospital og professor i klinisk farmakologi ved Norges Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet. Et av hans hovedinteresseområder er legemiddelsikkerhet, både i forhold til bivirkninger, interaksjoner og bruk av legemidler hos gravide og ammende.

eller om inntaket kan tilrettelegges slik at legemidlene kan tas på de tidspunktene på døgnet som det er lettest å huske. Jo flere legemidler pasienten bruker, jo viktigere er dette.

Hva skjer med legemidlet i kroppen?

En rekke fysiologiske aldersforandringer medfører at man må ta spesielle hensyn ved bruk av legemidler hos eldre. I dette avsnittet skal vi følge et legemiddels vandring gjennom kroppen og se på hvilke forhold som kan påvirke konsentrasjonen av et legemiddel hos eldre, såkalte farmakokinetiske faktorer.

Munntørrehet kan føre til forsinket effekt av legemidler som skal løses opp i munnhulen for å virke, slik som nitroglycérin og buprenorfin. Nedsatt peristaltikk i spiserøret gjør det spesielt viktig å følge de anbefalingene som gjelder for legemidler som kan gi skader her, slik som bisfosfonater. Absorpsjonen av legemidler fra tarmen forandres derimot ikke i særlig grad hos eldre.

Konsentrasjonen av albumin i plasma reduseres med økende alder, og albuminnivåene kan bli svært lave ved visse kroniske sykdommer og dårlig ernæringsstatus. For legemidler som er høygradig bundet til albumin, slik som digitoksin og fenytoin, vil da en større andel foreligge som ubundet legemiddel i plasma. Siden det er den frie konsentrasjonen av et legemiddel som er farmakologisk aktiv, mens en serumkonsentrasjonsanalyse måler den totale (frie + proteinbundne) konsentrasjonen, vil bivirkninger og toksiske effekter kunne oppstå for disse legemidlene selv om plasmakonsentrasjonen ikke er spesielt høy. Ved lave albuminnivåer vil det for denne typen legemidler derfor være fornuftig å sikte seg inn helt i nedre del av referanseområdet.

Kroppsvekten reduseres hos de fleste fra 70-75 års alder, og hos enkelte blir vekttapet betydelig. Dette er en faktor som kan spille en viss rolle når det gjelder dosering av legemid-

ler, selv om den vanligvis er ubetydelig ved langtidsbruk. Forandringer i fordelingen av kroppsvev (mer fettvev; mindre muskelmasse) kan påvirke halveringstiden for mange legemidler, men dette spiller i praksis en svært liten rolle.

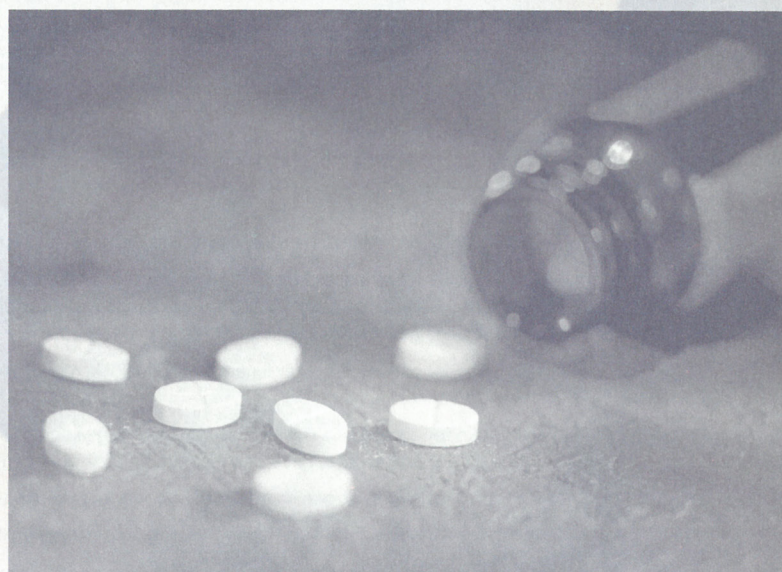
Nedbrytningskapasiteten (clearance) av mange legemidler er redusert hos eldre. Dette skyldes i hovedsak nedsatt kapasitet hos en del av de enzymene som bryter ned legemidler i leveren. For en del legemidler som metaboliseres av cytokrom P-450 (CYP)-enzymer, er effekten relativt stor. Et slikt eksempel er citalopram. For legemidler som glukuronideres, som paracetamol og oxazepam, er effekten derimot liten. Gjennomblødningen av leveren er også redusert hos eldre, og særlig hos pasienter med hjertesvikt. Derfor vil legemidler der denne faktoren er viktig for nedbrytningen, som morfin, propranolol og labetalol (såkalte høyclearance-midler), metaboliseres langsommere.

Siden det er mange ulike prosesser i leveren som påvirkes i forskjellig grad hos eldre, er det ikke mulig å gi noen generell tommelfingerregel om hvor mye dosen av legemidler som brytes ned i leveren må reduseres. Det viktigste er å orientere seg om det er angitt noen spesielle retningslinjer for dosering av det aktuelle preparatet hos eldre, og være minst så forsiktig som det som er angitt.

Den viktigste endringen i kroppens håndtering av legemidler hos eldre er den nedsatte evnen til å skille ut legemidler renalt (FIGUR 1). Dette er viktig for legemidler som utskilles umetabolisert og det er spesielt viktig for de midlene som dessuten har en lav terapeutisk bredde (TABELL 1). Hos eldre, som ofte har nedsatt muskelmasse, gir kreatininkonsentrasjonen i serum et dårlig bilde av nyrefunksjonen. For å få et bedre inntrykk av nyrefunksjonen, bør man derfor beregne kreatininclearance. Dette kan gjøres ut fra pasientens alder, kjønn, kroppsvekt og kreatininkonsentrasjonen i serum (FIGUR 2). Reduksjonen i dosering er i slike tilfeller i regelen proporsjonal med reduksjonen i kreatininclearance. Hos yngre friske er kreatininclearance ca. 120 ml/minutt. Hvis beregnet kreatininclearance for eksempel ca. 60 ml/min, må dosen av legemidler som utskilles umetabolisert (eller har aktive metabolitter som skilles ut i urinen, slik som morfin) dermed som en tommelfingerregel halveres for at plasmanivåene ikke skal bli for høye.

Økt følsomhet for legemidler

Selv om man hos en eldre pasient tilpasser legemiddeldosen slik at konsentrasjonen i plasma (og på virkestedet) er den samme som hos yngre, kan det oppstå uønskede effekter. Dette skyldes at eldre kan ha en økt følsomhet for legemidler på virkestedet, men den viktigste årsaken er at eldre har en nedsatt kapasitet til å sette i gang de fysiologiske kom-



pensasjonsmekanismene som hos yngre motvirker tendensen til bivirkninger. Disse forholdene betegnes med et fellesbegrep farmakodynamiske forhold. Eksempler på effekter av denne typen presenteres i TABELL 2.

Konklusjon

Legemiddelbehandling hos eldre kan være problematisk. Både av praktiske grunner og fordi risikoen for bivirkninger og interaksjoner er høy bør indikasjonen for bruk av legemidler være streng. Det er særlig viktig å redusere dosen for legemidler som skilles ut umetabolisert i nyrene, men også for visse legemidler som metaboliseres i leveren. I tillegg har eldre ofte en økt følsomhet for bivirkninger. Ved tilstander der det ikke kreves en akutt innsettende effekt bør man starte med en svært lav dose og trappe langsomt opp under nøye kontroll. Jo mindre terapeutiske bredde et legemiddel har, jo viktigere er det å redusere dosen, og jo eldre pasienten er, jo viktigere er det å være oppmerksom på disse retningslinjene.

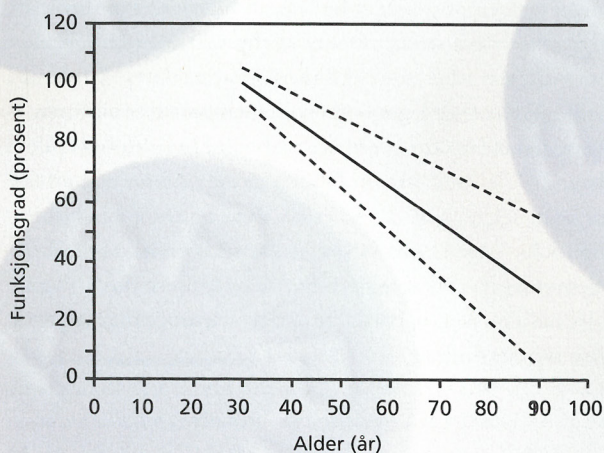
TABELL 1 *Eksempler på legemidler som hovedsakelig utskilles umetabolisert renalt*

- Litium
- Digoksin
- Vannløselige betablokkere:
 - atenolol
 - sotalol
 - Ganciklovir
- H₂-antagonister:
 - ranitidin
 - famotidin
 - Cefalosporiner
 - Aminoglykosider
 - Metotreksat

- Økt risiko for svimmelhet/ortostatisk hypotensjon av blodtrykksmidler og nitrater
- Økt risiko for forvirring, sedasjon og andre ugunstige CNS-effekter av legemidler med sentralnervøs påvirkning (for eksempel antidepressiva, antipsykotika, benzodiazepiner og andre sovemidler, sentralt virkende antihistaminer og opioidanalgetika, inklusive kodein)
- Økt risiko for parkinsonisme av legemidler som blokkerer dopaminreceptorer (som antipsykotiske legemidler og metoklopramid)
- Økt risiko for obstipasjon, urinretensjon og ugunstige kognitive effekter av legemidler med antikolinerg virkning (tricykliske antidepressiva, høydoseantipsykotika, visse antiarytmika, sederende antihistaminer)
- Økt risiko for blodtrykksøkning og hjertesvikt av NSAID-preparater (inklusive COX-2-hemmere)
- Økt risiko for ulcus/ventrikkelblødning av NSAID-preparater (inklusive COX-2-hemmere)
- Økt risiko for nedsatt nyrefunksjon og hyperkalemi av ACE-hemmere og angiotensin-II-antagonister
- Økt risiko for hyponatremi av SSRI-preparate

TABELL 2 Eksempler på økt bivirkningsfølsomhet på grunn av reduserte homeostatiske mekanismer hos eldre

FIGUR 1 Grad av reduksjon i nyrefunksjonen med økende alder. Den heltrukne linjen viser gjennomsnittet; de stiplede linjene viser normalvariasjonen. Observer at variasjonen i nyrefunksjon mellom ulike individer øker med økende alder.



FIGUR 2 Formel for estimering av kreatinclearance (i ml/min) for kvinner (øverst) og menn (nederst)

♀

For kvinner:

$$\frac{(140 - \text{alder [år]}) (\text{kroppsvekt [kg]})}{\text{serum-kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

♂

For menn

$$\frac{(140 - \text{alder [år]}) (\text{kroppsvekt [kg]} \times 1,2)}{\text{serum-kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

Hovedbudskap

- Vær minst like restriktiv med bruk av legemidler hos eldre som hos yngre
- Legemidlene må ofte doseres lavere hos eldre enn hos yngre. Hos pasienter over 75–80 år, er dette spesielt viktig
- Jo mer toksiske legemidlene er, jo viktigere er det å dosere forsiktig
- Diskuter doseringshjelpemidler med pasienten
- Let målrettet etter tegn på relativ overdosering etter behandlingsstart (for eksempel rigiditet ved antipsykotika, svimmelhet ved antihypertensiva)
- Følg opp med måling av relevante biokjemiske parametre etter behandlingsstart (for eksempel kreatinin, kalium, INR)
- Revurder legemiddelbehandlingen ofte og seponer hvis mulig
- Unngå polyfarmasi