



# Dosering av legemidler til gamle

**Kroniske sykdommer og fysiologiske aldersforandringer påvirker både farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold hos gamle. I de fleste tilfeller medfører dette en forsterket respons på medikamentell behandling og økt fare for bivirkninger. Det vil oftest være riktig å bruke lavere doser til gamle enn til middelaldrende og yngre. En lav startdose kan eventuelt trappes gradvis opp. Grundig monitorering av behandlingsresponsen er særlig viktig i høy alder.**

Medikamentell behandling av gamle kompliseres ved at aldring, sykdom og annen medikasjon ofte influerer på farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold. De fleste medikamentelle bivirkninger hos gamle skyldes legemidlers kjente effekter og oppstår fordi man ikke tar tilstrekkelig hensyn til svekkede homøostatiske mekanismer og økt følsomhet og således gir for høy dose. For legemidler med stor sikkerhetsmargin, f.eks. penicillin, er faren for doserelaterte bivirkninger mindre.

Lite er kjent vedrørende farmakodynamiske forandringer knyttet til aldring, og enda mindre om hvilken rolle dårlig allmenntilstand, underernæring og ulike typer og grader av organsvikt betyr for legemidlers virkningsprofil og effekt. Aldersrelaterte forandringer i farmakokinetiske forhold er noe bedre kartlagt.

Vi vil gi noen eksempler på forhold knyttet til aldring, sykdom og medikamentelle interaksjoner som er praktisk viktige og som er av betydning vedrørende dosering av legemidler til gamle. For nærmere detaljer vises til Turnheim (1).

## Eksempler på farmakodynamiske forhold

Blodtrykksreguleringen, herunder baroreseptorrefleksjonen, svekkes både i presisjon og tempo med økende alder. Dette medfører at alle legemidler som senker blodtrykket har økt tilbøyelighet til å gi ortostatisk hypotensjon, ustøhet, falltendens og synkopetendens hos eldre.

Acetylkolin og dopamin er viktige neurotransmittere, og for begge reduseres hjernens innhold med alderen. Acetylkolin har blant annet betydning for hukommelse og læring, mens dopaminerge nevroner er implisert i motorisk kontroll. Gamle vil derfor lettere enn yngre få utløst kognitive bivirkninger ved tilførsel av legemidler med anti-

**Torgeir Bruun Wyller**

*t.b.wyller@ioks.uio.no*

Medisinsk klinikk

Aker sykehus

0514 Oslo

**Knut Laake**

Geriatrisk avdeling

Ullevål sykehus

0407 Oslo

kolinerger effekt (f.eks. trisykliske antidepressiver, høydosenevroleptika og visse antihistaminer) og parkinsonistiske bivirkninger ved tilførsel av antidopaminerge legemidler (f.eks. lavdosenevroleptika og metoklopramid).

Effekten av fysiologiske aldersforandringer vil kunne forsterkes av patologiske tilstander som forekommer hyppig i høy alder. Eksempler kan være aortastenose, som medfører forsterket blodtrykksfall ved tilførsel av angiotensinkonvertasehemmere (ACE-hemmere), iskemisk skade på AV-knuten, som fører til symptomgivende AV-blokk ved bruk av betablokker eller digitalis, og hypertensiv nyreskade, som kan gi manifest nyresvikt ved inntak av ACE-hemmer eller spironolakton. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) reduserer glomerulær blodstrøm og kan gi økt tendens til væskeretensjon hos pasienter der nyrenes og/eller hjertets reservekapasitet er svekket. Dette gjelder også de nylig markedsførte hemmerne av cyklooksigenase-2 (COX-2-hemmere) (2).

Polyfarmasi medfører økt fare for interaksjoner. De vanligste interaksjonene er av farmakodynamisk natur og oppstår fordi man gir flere legemidler med samme effekt på målorganet uten å redusere dosene, f.eks. ACE-hemmer i kombinasjon med kaliumsparende diuretika eller flere typer sederende legemidler samtidig.

## Hovedbudskap

- Legemidler må ofte doseres lavere hos gamle enn hos unge og middelaldrende
- Ved behandling av ikke-akutte tilstander hos gamle bør man velge en lav startdose som trappes langsomt opp
- Betydningen av grundig terapikontroll og dosetitrering øker med økende alder

## Eksempler på farmakokinetiske forhold

Hos de fleste reduseres kroppsmassen fra 70–75-årsalderen, og ved kronisk sykdom og underernæring kan vekttapet bli betydelig. Ved medisinerings av gamle er det derfor oftere nødvendig å dosere ut fra kroppsvekt enn ved medisinerings av yngre voksne.

Enteral absorpsjon av legemidler synes relativt upåvirket av alder, men omsetnings-hastigheten i leveren går ned (1). Dette er bl.a. av betydning for legemidler med stor grad av metabolisme ved første passasje gjennom portvenesystemet og leveren, slik som propranolol og labetalol.

Konsentrasjonen av albumin i serum reduseres med økende alder, og kan bli sterkt redusert ved malnutrisjon og kronisk sykdom. Dette medfører en større fri fraksjon av høygradig albuminbundne legemidler, f.eks. digitoksin. Overdosering kan da foreligge selv om serumkonsentrasjonen av legemidlet er innenfor anbefalt terapiområde.

Aldersbetinget reduksjon i nyrefunksjonen medfører forsinket eliminasjon av legemidler som skilles ut renalt. Viktige eksempler er nitrofurantoin, atenolol, litium, aminoglykosider og digoksin. Hos eldre med redusert muskelmasse gir kreatininkonsentrasjonen i serum et dårlig bilde av nyrefunksjonen. Man kan få et brukbart inntrykk av glomerulær funksjon ved å regne ut kreatininclearance etter følgende formel, som gjelder for menn:

$$\text{kreatininclearance (ml/min)} = \frac{((140 - \text{alder (år)}) \times \text{kroppsvekt (kg)})}{(0,8 \times \text{serum-kreatinin } (\mu\text{mol/l}))}$$

Kreatininclearance hos kvinner er ca. 15% lavere. Ved beregnet kreatininclearance lavere enn 50 ml/min må man ofte vurdere dosereduksjon (1).

## Diskusjon

De interindividuelle ulikhetene øker med alderen, og risikoen for problematiske bivirkninger er forskjellig. I tabell 1 har vi tatt utgangspunkt i legemidler som vi på grunnlag av litteraturen og egen erfaring har klassifisert som «risikomedikamenter» hos gamle. Det vil si at det er liten forskjell på en dose som gir risiko for bivirkning og en dose som gir en rimelig grad av effekt. I tabellen knyttes disse opp mot aldersforandringer, vanlige alderssykdommer og interaksjoner med andre vanlig brukte legemidler. Tabellen gir et visst inntrykk av kompleksiteten knyttet til effekt og bivirkninger av medikamenter i eldre år. Dessverre mangler i meget stor

**Tabell 1** «Risikomedikamenter» i eldre år. Eksempler på aldersforandringer, alderssykdommer og interaksjoner av betydning for doseringen

Legemiddelgruppe	Farmakodynamiske og homøostatiske aldersforandringer av betydning for doseringen	Farmakokinetiske aldersforandringer av betydning for doseringen	Alderssykdommer av betydning for bruken/doseringen	Medikamentelle interaksjoner av betydning for doseringen
Warfarin	Redusert innhold av K-vitamin i kroppen	Redusert leverfunksjon Redusert serum-albumin	–	Blodplatehemmere Ikke-steroide antiinflammatoriske midler Cimetidin Kortikosteroider Selektive serotoninreopptakshemmere
Betablokkere	Redusert betareseptorfunksjon Svekket blodtrykkregulering	Redusert lever- og nyrefunksjon	Kronisk obstruktiv lungesykdom Perifer arteriell insuffisiens Diabetes mellitus	Adrenerge beta <sub>2</sub> -agonister
Kaliumsparende diuretika	Svekket blodtrykkregulering	–	–	ACE-hemmere Kaliumpreparater
ACE-hemmere	Svekket blodtrykkregulering	–	Aortastenose Nyresvikt	Alle blodtrykkssenkende legemidler (inklusive høydosenevroleptika og trisykliske antidepressiver)
Glycerylnitratpreparater	Svekket blodtrykkregulering	–	–	Alle blodtrykkssenkende legemidler (inklusive høydosenevroleptika og trisykliske antidepressiver)
Lavdosenevroleptika	Redusert dopaminerg aktivitet i hjernen	Redusert leverfunksjon	Parkinsonisme	Levodopapreparater
Trisykliske antidepressiver	Redusert kolinerg aktivitet i hjernen	Redusert leverfunksjon	Organisk hjernesykdom (delir/demens)	Høydosenevroleptika
Sedativer/hypnotika	Redusert cerebral reservekapasitet	Redusert leverfunksjon	Organisk hjernesykdom	Alle legemidler med sederende virkning
Ikke-steroide antiinflammatoriske midler	–	–	Nyresykdom Gastrittendens Hypertensjon Hjertesvikt	Blodplatehemmere Warfarin
Opioider	Redusert cerebral reservekapasitet	Redusert førstepassasjemetabolisme	–	Alle legemidler med sederende virkning

utstrekning vitenskapelig dokumentasjon gjennom randomiserte kliniske prøvinger hos representative individer over 75 år.

Legemidler kan være til meget god nytte hos gamle, og mangelen på dokumentasjon må ikke gjøre oss til terapeutiske nihilister. Vi har dessverre ingen mulighet for å predikere effekten av alder og sykdom på farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold hos den enkelte pasient. Ved behandling av ikke-akutte tilstander er det derfor viktig å starte med en lav dose som trappes langsomt opp, og man bør bruke alle tilgjengelige midler for hyppig evaluering av behandlingseffekten. Viktigst er den kliniske vurderingen av pasienten, der man foruten å vurdere behandlingseffekt også leter målrettet etter aktuelle tegn på overdosering, f.eks. bradykardi ved bruk av digitalis, rigiditet ved bruk av lavdosenevroleptika eller orto-

statisme ved bruk av antihypertensiver. Nyttig tilleggsmåling er serumkonentrasjonsmålinger og andre målrettede laboratorieprøver, f.eks. blod-suktermålinger, vurdering av antikoagulantaktivitet ved hjelp av INR (International Normalized Ratio) eller undersøkelse av thyreoideastimulerende hormon (TSH) ved tyroksinsubstitusjonsbehandling. Faren for interaksjoner kan reduseres ved å holde antallet legemidler lavest mulig.

Et geriatrisk slagord lyder: «Bruk liten pille til liten dame!» Dette er ofte et nyttig slagord, særlig når den «lille damen» også er gammel. Enda viktigere er det å vurdere indikasjonsstillingen kritisk, å tilpasse dosen individuelt ut fra en totalvurdering av pasientens morbiditet og medikasjon, og å monitorere effekten best mulig med alle tilgjengelige midler.

*Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge*



Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

#### Litteratur

- Turnheim K. Drug dosage in the elderly – is it rational? *Drugs Ageing* 1998; 13: 357–79.
- Slørdahl L, Spigset O. Hypertensjon og hjertesvikt forårsaket av NSAID-preparater. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2904–5.

○