

## ***Forandring i legemidlers farmakokinetikk og -dynamikk ved sykdom***

- **Mage-tarmsykdommer**
- **Lever sykdom**
- **Nedsatt nyrefunksjon**
- **Andre**

1

## ***Mage-tarmsykdommer***

Funksjon/parameter	Mekanisme
Absorpsjon	Motilitetsforandringer Endring av pH Reduksjon i mucosaoverflaten Galle-pankreas-sekresjon Blodgjennomstrømning Bakterieflora
Førstepassasje-effekten	Endring i mucosa-metabolismen Sekundær leverpåvirkning Endring i porta-flow
Distribusjonsvolum (Vd)	Bindingsproteiner i plasma
Farmakodynamikk ("reseptorfunksjon")	Syre-base-elektrolyttforstyrrelser
Eliminasjon	Lite kjent

2

## ***Lever sykdom***

- **Nedsatt legemiddelmetabolisme**
- **Redusert proteinsyntese (hypoproteinemi)**
- **Redusert syntese av koagulasjonsfaktorer**
- **Ødem/væskeoverskudd**
- **Hepatisk encefalopati**

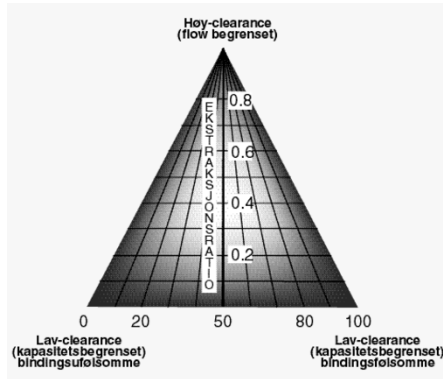
3

## ***Lever sykdom***

- **Påvirkning av leverparenkym og/el. leversirkulasjon**
- **Lever har stor reservekapasitet**
- **Betydning ved medikamenter med overveiende hepatisk eliminasjon**
- **Forsterket terapierespons eller bivirkninger**
- **Farmakodynamiske endringer**
  - Legemidler med virkning på CNS
    - Hypnotika, sedativa, opioider, psykofarmaka
- **Farmakokinetiske endringer**

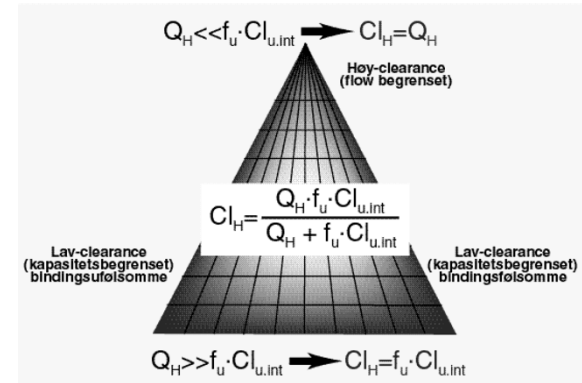
4

## Farmakokinetisk klassifikasjon etter hepatisk ekstraksjonsratio og proteinbinding



5

## Farmakokinetikk ved høy- og lav clearance legemidler



6

## Inndeling av legemidler etter ekstraksjonsratio og proteinbinding

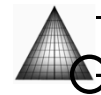


Høy clearance, flow begrenset

Legemiddel	Hepatisk ekstraksjonsratio	Binding (%)
Dextropropoxyfen	0.95	78
Pentazocin	0.9	60-70
Labetalol	0.7	50
Lidocain	0.7	45-80
Propanolol	0.64	93
Petidin	0.5	65-75
Nortriptylin	0.5	93
Morfin	0.5-0.75	35

7

## Inndeling av legemidler etter ekstraksjonsratio og proteinbinding

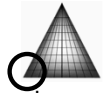


Lav clearance, bindingsfølsomme

Legemiddel	Hepatisk ekstraksjonsratio	Binding (%)
Fenytoin	0.03	90
Diazepam	0.03	98
Tolbutamid	0.02	95
Warfarin	0.003	99
Klorpromazin	0.22	98
Clindamycin	0.23	93
Kinidin	0.27	82-90
Digitoxin	0.005	97

8

## Inndeling av legemidler etter ekstraksjonsratio og proteinbinding

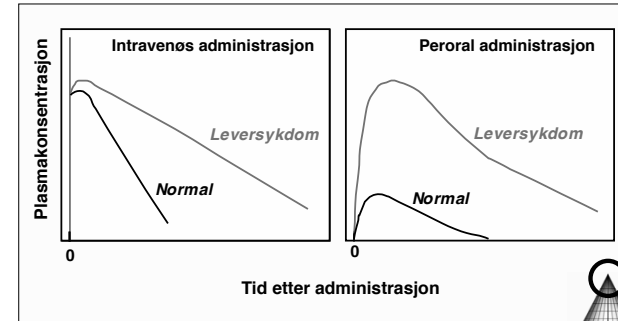


Lav clearance, bindings-ufølsomme

Legemiddel	Hepatisk ekstraksjonsratio	Binding (%)
Teofyllin	0.09	50-60
Tiopenton	0.28	60-90
Kloramfenikol	0.28	60-80
Paracetamol	0.43	<5

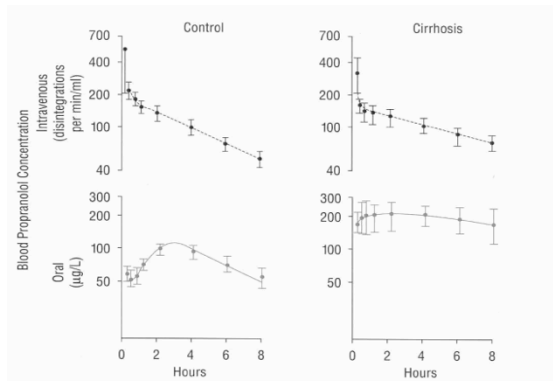
9

## Plasmakonsentrasjonskurver for høy-clearance legemidler ved leversykdom



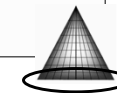
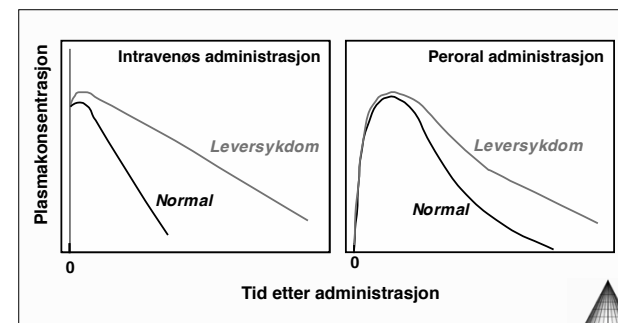
10

## Oral biotilgjengelighet er markert økt ved kirrose



11

## Plasmakonsentrasjonskurver for lav-clearance legemidler ved leversykdom



12

## Legemiddelbehandling

### ved leversykdom:

Se tabell i legemiddel-  
håndboken

**Tabell 1. Legemiddelbehandling ved alvorlig nyresykdom**

Opplysninger om legemidler skal utværes nøye, spesielt for medisin med alvorlig nefrotoksicitet. Utvalget av de legemiddelene som er aktuelle (LD<sub>50</sub> = 50 mg/kg kroppsvekt, LD<sub>50</sub> = 50 mg/kg kroppsvekt) er basert på data fra kliniske studier. LD<sub>50</sub> er uttrykt i mg/kg kroppsvekt (mg/kg kroppsvekt).

Legemiddel	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Kommentarer/effekter
Chlorid	10-20 (20-47)	10-20 (1,0-2,0)	Diuretika og saltveidende legemidler. LD <sub>50</sub> er ikke kjent, gjelder for alle.
Cyklofosfamid	Ca. 100, vedligende doser	Ca. 17 (ca. 7,5)	Diuretika (25-50%). Nefrotoksisk, irritasjon, leukopeni, blodmangel, nekrotiserende enterokolitt.
Diazepam	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Digoxin	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Diltiazem	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Doxycyklin	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Erytromycin	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Fenytoin	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Furosemid	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Haloperidol	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Insulin	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Lidokain*	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Morfin	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Nitroglyserin	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Propofol**	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Rifampisin	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).
Vancomycin*	Ca. 100 (100-100)	Ca. 100 (100-100)	Ca. 10% dosekorrigering. Forrige og alvorlig berøringstid kan korrigeres (20% av dosen/2 dager).

\* Ofte er data i 2. kolumnen for lavere doser enn i 1. kolumnen. LD<sub>50</sub> er ikke kjent for disse medisinene, som vanlig er de fleste medisinene. LD<sub>50</sub> er uttrykt i mg/kg kroppsvekt (mg/kg kroppsvekt).  
\*\* Kan være giftig ved høye doser. LD<sub>50</sub> er ikke kjent for disse medisinene, som vanlig er de fleste medisinene. LD<sub>50</sub> er uttrykt i mg/kg kroppsvekt (mg/kg kroppsvekt).

13

## Nedsatt nyrefunksjon

- Farmakokinetikk
- Legemidler som påvirker / forverrer nyrefunksjonen
- Legemidler som forverrer uremisymptomer
- Behandlingsstrategi ved nyresvikt

14

## Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

- Absorpsjon
  - Kan være nedsatt
- Distribusjonsforandring
  - Akkumulering av endogene, sure metabolitter som fortrenger legemidler fra bindingssteder
  - Hypo-albuminemi
  - Viktig ved tolkning av TDM data for fenytoin
  - Redusert vevsbinding: redusert Vd for digoxin
  - Økt permeabilitet av blod-hjernebarrieren (cimetidin)
- Metabolisme
  - Redusert for noen legemidler (acyclolovir, metoklopramid)
- Renal utskillelse

15

## Plasma proteinbinding av noen legemidler ved nyresvikt

Legemiddel	Plasma proteinbinding og nyresvikt	
	Binding (%)	
	Normalt	Uremi
<b>Syrer</b>		
Cloxacillin	95	80
Fenytoin	87	72
Salisylater	97	84
Valproat	92	77
Warfarin	99	98
<b>Baser</b>		
Klorpromazin	98	98
Desipramin	90	88
Diazepam	98	92
Propranolol	89	89
Kinidin	85-97	77-97

16

## Renal utskillelse av legemidler: Noen formler

- Kreatinin-clearance ( $CL_{Cr}$ ) er et bedre mål for GFR enn serum kreatinin:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140\text{-alder (år)}) \times \text{vekt (kg)}}{0.8 \times Cr_s \text{ (}\mu\text{M)}}$$

- Renal clearance av et legemiddel ( $CL_{RF}$ ) er proporsjonal med den ubundne fraksjon ( $f_u$ ) og GFR:

$$CL_{RF} = GFR \times f_u$$

- For noen legemidler vil tubulær sekresjon og/el. tilbakediffusjon påvirke  $CL$ :

$$CL_R = GFR \times f_u + \text{tubular sekresjon} - \text{tilbakediffusjon}$$

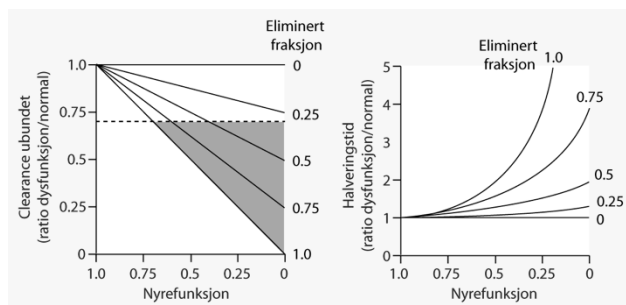
17

## Renal utskillelse av legemidler

- Gjelder hydrofile legemidler (og aktive metabolitter) som utskilles uforandret i urinen
- Redusert nyrefunksjon påvirker  $CL_T$  avhengig av forholdet  $CL_R : CL_H$
- Eksempler:
  - Digoxin
  - Aminoglykosider
  - En rekke antibakterielle midler: penicilliner, nitrofurantoin, tetracykliner (ikke doxycyklin)
  - Morfin-6-glukuronid

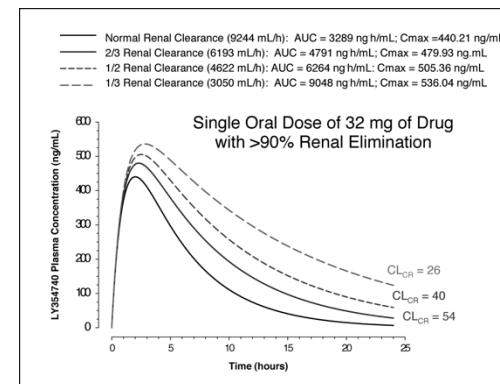
18

## Fall i clearance ( $CL_u$ ) og tilsvarende økning i halveringstid ved nedsatt nyrefunksjon



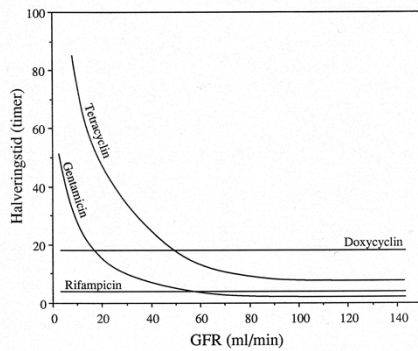
19

## Simulert tidskurve ved nedsatt nyrefunksjon



20

**For noen, men ikke alle, antibiotika er halveringstiden relatert til GFR**



**Legemidler som kan foreverre nyrefunksjonen**

- NSAIDs (i mindre grad Sulindak) pga hemmet syntese av vasodilaterende prostaglandiner
- ACE-hemmere (spesielt ved stenose i a. renalis) ved å redusere nyreblodstrøm og filtrasjonstrykk
- Aminoglykosider kan gi tubulær skade
- Litium er nefrotoksisk ved lett overdosering

**Doseringsregler ved redusert nyrefunksjon**

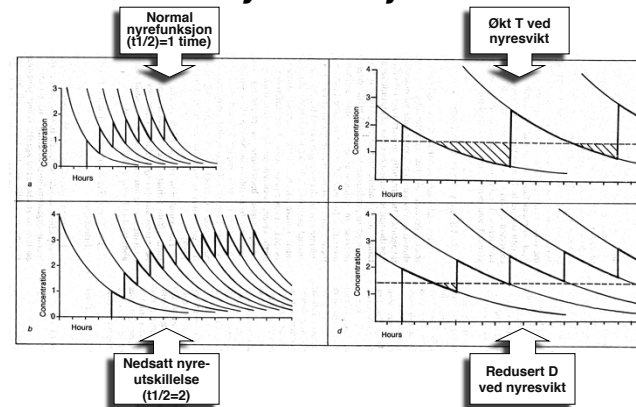
- Velge legemidler som metaboliseres hepatisk
- Ved legemidler som utskilles renalt:
  - Metningsdosen er vanligvis normal
  - Vedlikeholdsdosen (D) reduseres, og kan beregnes ut fra følgende formler:

$$\frac{D_u}{T_u} = \frac{D_n}{T_n} \times \frac{\text{Pasient } CL_{Cr}}{\text{Normal } CL_{Cr}}$$

$$C_{ss} = \frac{F \times D}{T \times CL} = \frac{F \times D}{V_d \times k \times T}$$

- Husk 5 x t<sub>1/2</sub> regelen

**Steady state kinetikk ved nedsatt nyrefunksjon**



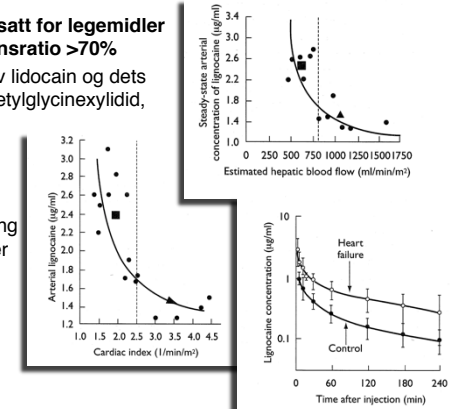
## Farmakokinetikk ved hjertesvikt

- **Absorpsjon**
  - Nedsatt intestinal gjennomblødning og motilitet
  - Mucosaødem
  - Forsinket absorpsjon av analgetika, antiarytmika og diuretika
- **Distribusjon**
  - Senket vevsperfusjon, redusert  $V_d$  for kinidin/lidocain
  - Økt AGF etter hjerteinfarkt, økt binding av lidocain. ( $\beta$ -blokkere, disopyramid)
- **Eliminasjon**

25

## Legemiddeleliminasjon ved hjertesvikt

- **Metabolismen nedsatt for legemidler med et ekstraksjonsratio >70%**
  - (akkumulering av lidocain og dets metabolitt monoetylglycinexylid, teofyllin)
- **Renal utskillelse**
  - Nedsatt blodgjennomstrømning og GFR. Tubulær reabsorpsjon kan øke



26

## Valg av legemidler ved sykdom

- **Mage-tarm sykdommer:** Velg legemidler med god absorpsjon
- **Leversykdommer:** Velg legemidler som ikke er hepatotoksiske og som hovedsakelig utskilles uforandret gjennom nyrene
- **Nedsatt nyrefunksjon:** Velg legemidler som ikke er nefrotoksiske og som utskilles som inaktive metabolitter

27

## Tyroideasykdommer

- **Hypothyroidisme**
  - Noen legemidler absorberes (paracetamol) og/eller metaboliseres langsommere
  - Økt sensitivitet overfor digitalis, - en mulig  $V_d$  effekt
  - Økt sensitivitet overfor opioider
- **Hypertyroidisme**
  - Noen legemidler absorberes (paracetamol) og/eller metaboliseres hurtigere
  - Nedsatt sensitivitet overfor digitalis, - muligens sekundært til økt (renal) CL, nedsatt absorpsjon, og økt metabolisme
  - Økt sensitivitet overfor warfarin, pga økt nedbrytning av koagulasjonsfaktorer

28