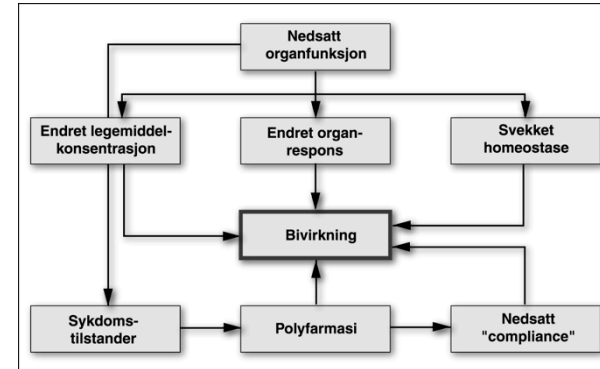


Geriatrisk klinisk farmakologi

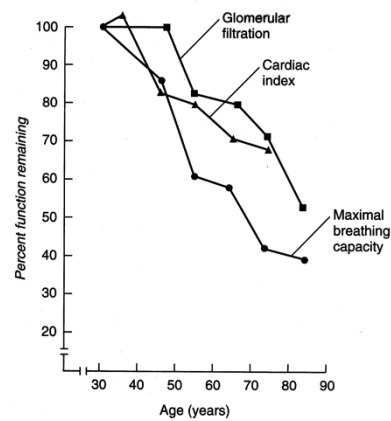
Ueland, P.M.

Faktorer som bidrar til bivirkningsreaksjoner på legemidler hos eldre



Alderseffekt på noen fysiologiske funksjoner

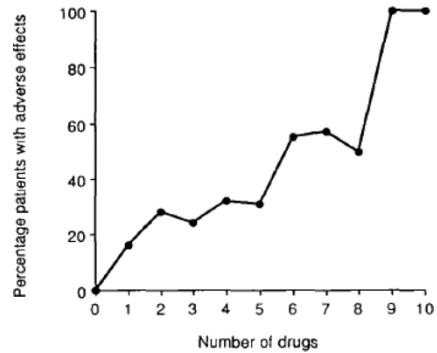
(Fra Kohn et al)



Årsaker til endret legemiddelrespons hos eldre

- Farmakokinetikk
- Farmakodynamikk

Forholdet mellom bivirkninger og polyfarmasi

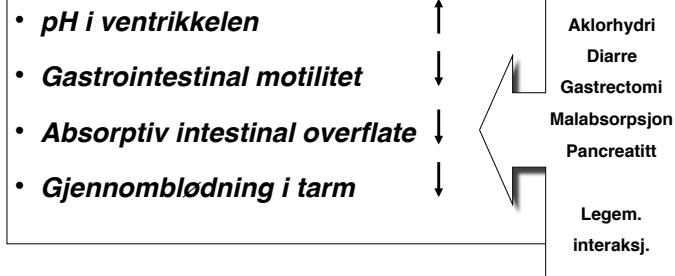


(Fra Cresswell, 2007)

Farmakokinetiske forandringer hos eldre

- **Absorpsjon**
- **Distribusjon**
- **Metabolisme**
- **Eliminering**

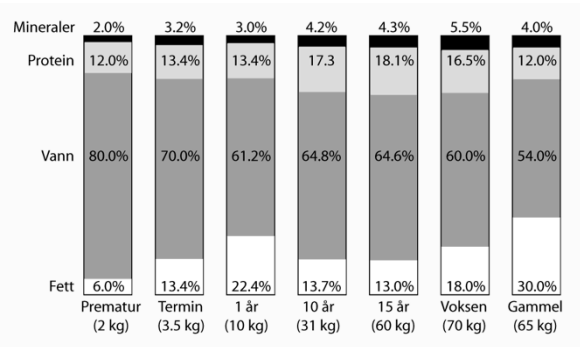
Farmakokinetiske forandringer hos eldre: Absorpsjon



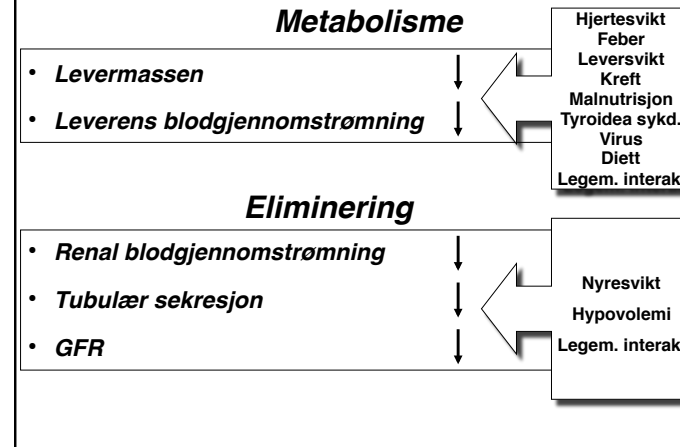
Farmakokinetiske forandringer hos eldre: Distribusjon

- | | |
|--|---|
| • Mengden kroppsfett | ↑ |
| • “Lean body mass” | ↓ |
| • Total kroppsvann | ↓ |
| • Serum albuminnivå | ↓ |
| • Serum (alfa glukoprotein) AGP | ↑ |

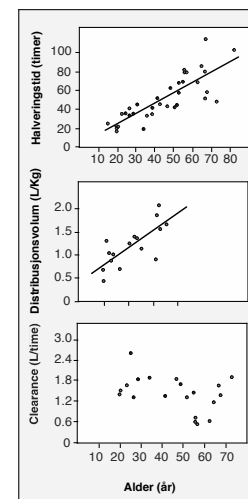
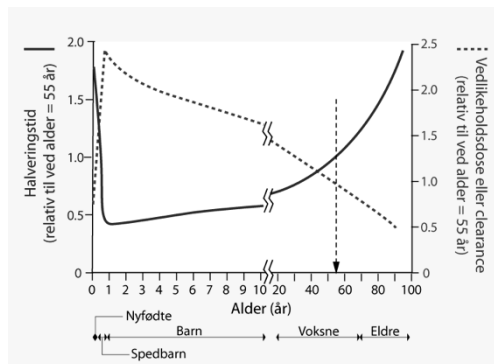
Endringer i kroppssammensetningen med alderen



Farmakokinetiske forandringer hos eldre:



Effekt av alder på halveringstid, vedlikeholdsdose og clearance



Forholdet mellom alder og farmakokinetiske parametre for diazepam

(modifisert etter Klotz et al)

Noen fakta omkring alderseffekter

- Intet fall i *in vitro* aktivitet av P450 enzymer med alder
- Intet fall i *in vitro* aktivitet av de konjugerende enzymer med alder
- Tap av levermasse med alder
- Reduksjon i leverens blodgjennomstrømning og størrelse
- Stor interindividuell variabilitet
- Målbar og forutsigbar reduksjon i nyrefunksjonen med alder

Alderseffekter på farmakokinetiske parametere til legemidler som undergår TDM

(Fra Parker et al)

Legemiddel	Aldersrelaterte forandringer
Karbamazepin	↔
Digoxin	Vd ↓, CL ↓, T1/2 ↑
Lidokain	CL ↓, T1/2 ↑
Litium	CL ↓, T1/2 ↑
Nortriptylin	↔ Pr. bind. ? ↓
Fenytoin	Pr. bind. ↓, Vmax ↓
Prokainamid	CL ↓, T1/2 ↑
Kinidin	CL ↓, T1/2 ↑
Salisylat	Pr. bind. ↓, CL ↓
Teofyllin	CL ↓, T1/2 ↑
Valproat	↔

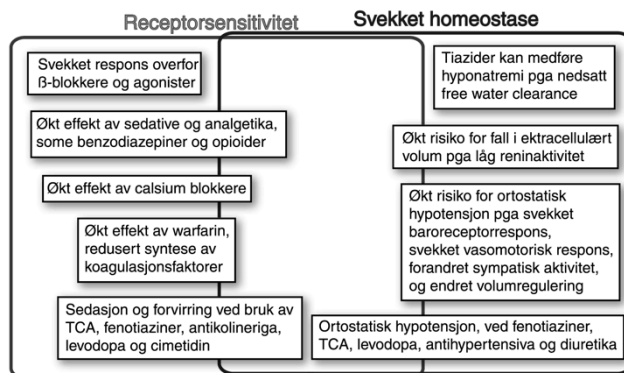
Alderseffekt på CYP typer av P450 og legemiddelclearance in vivo

CYP	Substrat	Relevans	Induktorer	In vivo effekt av alder
1A1	Polysykliske hydrokarboner	Canser, mutasjoner	? Diett, røking	Ikke kjent
1A2	Caffein, teofyllin, paracetamol	Bioakt. av karsinogener	Røking, omeprazol	Reduksjon
2A	Warfarin	Polymorf	Trollig ingen reduksjon	
2B	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig	?Fenobarbital	Ikke kjent
2C8	?Rentinsyre	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig	Ikke kjent
2C9/10	Tolbutamid, hexobarbital	Autoimmun hepatitt	Fenobarbital	Reduksjon
2C18/19	Mefenytin, diazepam, omeprazol	Toksisitet og manglende effekt	Fenobarbital, Rifampicin	Reduksjon
2D6	Debrisoquine, sparteine, β-blokkere, TCA, kodein	Toksisitet, manglende effekt, lungecanser, Parkinsonisme	?Rifampicin	Ingen reduksjon
2E1	Kloroxazon	Canser, toksisitet	Alkohol, faste, diabetes	Mulig reduksjon
3A3/4	Nifedipin, erythromycin		Rifampicin	Reduksjon
3A5	Nifedipin			Reduksjon
3A7	Steroider			Ikke kjent

Farmakodynamiske årsaker til endret legemiddelrespons hos eldre

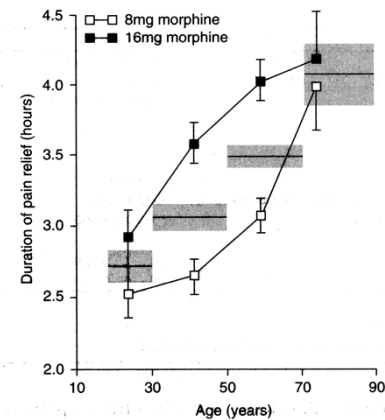
- Økt sensitivitet/endret respons på sedativa
 - Benzodiazepiner, angetika, opioider
- Økt tilbøyelighet til postural hypotensjon
 - Fenotiaziner, β-blokkere, TCA, diuretika
- Nedsatt respons på β-adrenerge agonister og β-blokkere som følge av nedsatt receptortetthet
- Redusert syntese av koagulasjonsfaktorer
 - Warfarin
- Økt toksisitet av NSAIDs

Farmakodynamiske årsaker til endret legemiddelrespons hos eldre



Varighet av smertelindring i relasjon til alder etter dosering av 8 mg eller 16 mg morfin

(Fra Kaiko)



Medikamenter med alvorlige bivirkninger hos eldre

Medikamenter	Bivirkninger
Antikolinerge midler	Hallusinasjoner, forvirring, munntørret
Digitalisglykosider	Tretthet, slapphet, anoreksi, forvirring
Levodopa, bromokriptin	Forvirring, mentale forandringer
Antipsykotika	Ortost. hypotensjon, forvirring, munntørret
NSAIDs	Gastrointestinale blødninger, ødemtendens
Nitrofurantoin	Polynevritt, lungereaksjoner, feber
Pentazocin	Forvirring, hallusinasjoner

(Fra Laake og Nygaard)