

---

# Farmakologisk behandling ur ett geriatriskt perspektiv

JUHO UUSVAARA

---

Sjukligheten och användningen av läkemedel ökar med stigande ålder. Farmakokinetiken och farmakodynamiken förändras när kroppens sammansättning förändras. Det gör det svårt att förutse hur läkemedlen verkar och risken för biverkningar och läkemedelsinteraktioner ökar. När man använder läkemedel som kan vara olämpliga för äldre måste nytta och förväntad skada alltid vägas noga mot varandra. Behandlingseffekter ska alltid kontrolleras och eventuella skadeverkningar alltid sökas aktivt medan man följer upp hur patienten mår.

## Inledning

Åldrande för med sig ökad sjuklighet och ökad användning av läkemedel. Möjligheterna till läkemedelsbehandling har blivit bättre och samtidigt har målen för behandlingen blivit allt mer ambitiösa. Nästan utan undantag har evidensen för effekten av läkemedelsbehandling kommit från studier där deltagarna har varit under 65. I brist på bättre tillämpas resultaten också på behandlingen av äldre.

Enligt statistik från Fimea har antalet recept som läkare årligen skriver ut ökat från cirka 26,8 miljoner år 2000 till cirka 40,6 miljoner år 2011. När nya läkemedel utvecklas, ökar det totala antalet läkemedel, och allt fler preparat står till läkarnas förfogande. År 1995 fanns det 868 medicinska preparat och 2007 hade antalet stigit till 1026. Äldre preparat går ut och ersätts av nya som vanligen har färre biverkningar (1).

Det totala antalet använda läkemedel och dosstorleken har konstaterats vara en av de mest betydande riskfaktorer som leder till sjukhusvård orsakad av läkemedelsbiverkningar. Största delen av dessa värdepisoder skulle alltså potentiellt ha kunnat undvikas (2, 3). Polyfarmaci har statistiskt samband med bl.a. hög ålder, kvinnligt kön (4), antal sjukdomar (2), låg utbildning (5), slutenvård (6) och antal patient-läkarrelationer (7).

Diagnosen demens blir vanligare när den genomsnittliga livslängden ökar. Mortalitetstatistiken visar tydligt hur demens blir vanligare med åldern. Enligt uppgifter från Statistikcentralen var demens enligt dödsintyg primär dödsorsak i cirka 15 procent av dödsfallen hos 65 år fyllda, och 2009 var en demenssjukdom dödsorsak hos nästan varannan av dem som

dog vid över 80 års ålder. Demens är alltså en av de vanligaste sjukdomarna som behandlas i äldrebefolkningen. Detta är en utmaning när man genomför behandlingen i samråd med patienten, eftersom det är osäkert hur en patient med demens följer ordinationer.

## Förändringar i farmakokinetik och farmakodynamik med tilltagande ålder

Farmakokinetiken (läkemedelssubstansens faser i kroppen) och farmakodynamiken (läkemedelssubstansens verkan i kroppen) förändras med tilltagande ålder, vilket ökar risken för biverkningar och skadliga interaktioner mellan olika läkemedel och mellan läkemedlet och sjukdomen. Dessa åldersrelaterade förändringar i kroppen är individuella och det är svårt att förutse läkemedelsbiverkningar som beror på dem. För vissa läkemedel är den åldersrelaterade osäkerheten speciellt stor och de lämpar sig därför inte för äldre.

Kroppens sammansättning förändras när man åldras. Den relativa andelen fett ökar med 20–40 procent och andelen vatten minskar med 10–15 procent (8). Förändringen i kroppens sammansättning gör att fettlösliga

### FÖRFATTAREN

**ML Juho Uusvaara** är specialist i inre medicin och geriatri och verkar som överläkare vid Kauniala sjukhus.

läkemedel, som bensodiazepiner och opia- ter, försvinner långsammare medan halten av vattenlösliga läkemedel i plasma ökar (9, 10). Serumalbuminet tenderar att minska från och med 40 års ålder (10). Det ökar den aktiva halten av sådana läkemedel som binds kraftigt vid albumin och läkemedlen får därför kraftigare verkan. Dessa förändringar gör att det ibland är nödvändigt att minska läkemedelsdosen. Speciellt försiktig bör man vara med långverkande bensodiazepiner hos äldre, eftersom deras halveringstid och därmed också verkan förlängs betydligt.

Tilltagande ålder kan också ge förändringar i bl.a. matsmältningskanalens funktion, magsäckens syrautsöndring och tömningshastighet och i läkemedelsupptaget i tarmen (9). De flesta läkemedel tas först upp i tunntarmen, så magsäckens tömningshastighet har betydelse för hur snabbt de absorberas och hur snabbt läkemedlet börjar verka.

Slemhinnan i magsäcken och duodenum blir så småningom skör och risken för magsår ökar. Detta måste beaktas särskilt när man ordinerar kortikosteroider och antiinflammatoriska medel (NSAID) till personer över 65. Serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) förstärker ytterligare NSAID-preparatens skadliga inverkan på magsäckens slemhinna (2, 11).

Läkemedlens metabolism i tarmväggen och levern, den s.k. förstapassagemetabolismen, kan också förändras (8). Förstapassagemetabolismen kan försämrats betydligt, vilket ökar den biologiska tillgängligheten för läkemedel som metaboliseras kraftigt, bl.a. kalciumhämmare.

Förändrad njurfunktion med nedsatt glomerulusfiltration är den mest betydande farmakokinetiska förändringen som bör beaktas när läkemedel ordinerar, senast från och med det 75 levnadsåret (12) och naturligtvis alltid om kreatinivärdet är förhöjt. För att bedöma detta och räkna ut kreatininclearance har Cockcroft-Gaults formel för vikt, ålder och kön tagits fram. Kreatininclearance är ett bättre mått på njurfunktionen än plasmakreatinin.

Efter det 50 levnadsåret krymper levern och med åren minskar den med sammanlagt 20–30 procent (9). Leverns metabola kapacitet förblir dock rätt oförändrad, och den normala ålderrelaterade försämringen av leverfunktionen behöver vanligen inte beaktas i läkemedelsdoserna (10).

Blod-hjärnbarriären byggs upp av blodkärlens endotelceller och de fasta bindningarna mellan dem. Den utgör en skyddsbarriär mellan blodet och hjärnan som i vanliga fall bara kan penetreras av små molekyler och fett-

lösliga substanser. Dessutom passerar en del läkemedel blod-hjärnbarriären med hjälp av en särskild transportmekanism. Blod-hjärnbarriären degenererar med stigande ålder och ateroskleros, och då är hjärnan inte lika väl skyddad för olika läkemedelsverkningar och biverkningar som hos yngre (13–15).

## Olämpliga läkemedel

Många läkemedel i allmänt bruk har så stora biverkningar och interaktioner att skadan av läkemedlet är större än nyttan och de därför måste anses vara olämpliga för äldre. Det har gjorts många förteckningar baserade på riskanalyser över läkemedel som är olämpliga för äldre (16–19); den mest kända är Beers lista. Också Fimea har en förteckning över läkemedel som är lämpliga och olämpliga för äldre på sin webbsida. Det har alltid varit svårt att hålla dessa listor à jour när nya preparat tas i användning och evidensbaserad praxis och rekommendationer ändras. Vissa undersökningar tyder på att användningen av läkemedel som listats som olämpliga inte alltid ger de förväntade biverkningarna och interaktionerna. Det är därför svårt att förutse biverkningar (19).

Vid sidan av att göra listor på läkemedel som bedöms som olämpliga har man börjat beskriva dålig och riskfylld behandlingspraxis som tillämpas allmänt vid de vanligaste sjukdomarna. I stället för listor erbjuder man alternativ som är evidensbaserade och som grundar sig på konsensus av expertgrupper med representanter för olika yrkesgrupper. STOPP-kriterierna beskriver 71 vanliga behandlingar och ger i stället säkrare och bättre alternativ. Anvisningarna är grupperade efter organ. De omfattar också råd för att undvika verkningslösa och onödiga behandlingar och därmed polyfarmaci. Man har också utvecklat s.k. START-kriterier för att uppmuntra till att diagnostisera och behandla sådana vanliga sjukdomar där läkemedelsbehandling har evidensbaserad effekt (3, 20).

## Läkemedel med antikolinerg effekt

En stor del av problemen med olämpliga läkemedel beror på den antikolinerga effekten. Många läkemedel som används hos äldre har antikolinerg effekt i varierande grad. Antikolinergika används bl.a. för att behandla kronisk obstruktiv lungsjukdom, urininkontinens och olika gastrointestinala symtom. Också många läkemedel mot psykiatriska,

neurologiska och till och med kardiovaskulära sjukdomar har antikolinerg effekt (21). Den antikolinerga effekten förmedlas via muskarinreceptorer, som finns både i centrala (CNS) och i perifera nervsystemet.

Antikolinergika kan därför ge förändringar i båda nervsystemen. Centrala symtom är bl.a. försämrad koncentrationsförmåga och försämrat minne, sömnstörningar, upphetsning, hallucinationer och delirium. Till de perifera symtomen hör bl.a. störningar i regleringen av blodtrycket och hjärtfunktionen, förstoppning och urinstopp. Ögats ackommodation kan också påverkas, vilket ger synstörningar (22).

Till Alzheimers sjukdom, som är den vanligaste formen av demens hos gamla, hör minskat antal muskarinreceptorer och lägre kolinerg aktivitet i CNS (23, 24). Detta tillsammans med försvagad blod-hjärnbarriär gör gamla mänskors hjärna känsligare för läkemedlens antikolinerga verkan. Långvarig användning av antikolinergika har visats försämra minnet, men enbart antikolinergika ger inte minnesförsämring på demensnivå och situationen är åtminstone delvis reversibel när medicineringsen sätts ut (25, 21). Minnesförsämring orsakad av antikolinergika påminner närmast om den minnessvaghet som hör till åldrandet. Den påverkar främst funktionsstyrningen och det semantiska minnet till skillnad från Alzheimers sjukdom, där det typiska i tidiga stadier är en störning i det episodiska minnet (händelseminnet) (26).

Användning av olämpliga läkemedel och antikolinergika verkar också leda till ökat behov av sjukhusvård (27). Detta kan delvis ha att göra med ökad benägenhet för olyckor, försämrad funktionsförmåga orsakad av minnesstörningar och plötsliga förvirringstillstånd. Enligt uppgifter från Statistikcentralen utgör fallolyckor hos män 64 procent och hos kvinnor 77 procent av olyckor med dödlig utgång. Fallolyckor hos ålderstigna har samband med allmän kroppsdegeneration, försämrad muskelstyrka, störd balans och lägesyrsl. Trots dessa förklarande faktorer kunde en del av fallolyckorna och skadorna i samband med dem säkert förhindras med rätt inriktade preventiva åtgärder, bl.a. med att undvika att använda läkemedel som försämrar balansen och minnet. En del undersökningar har också antytt ett samband mellan användning av antikolinergika och ökad dödsrisk (28, 29), men evidensen för detta är tills vidare svag.

När man använder läkemedel som kan vara olämpliga för äldre måste man alltid väga

eventuell nytta och förväntad skada mot varandra. Läkemedelsbiverkningar kan påminna om åldersbetingade symtom och de kan på så sätt vara svåra att upptäcka (26). Man ska alltid kontrollera effekten av en läkemedelsbehandling som har planerats tillsammans med patienten. Biverkningar bör alltid aktivt kartläggas när man följer effekten av läkemedelsbehandlingen och patientens tillstånd.

**Juho Uusvaara**

**juho.uusvaara@kauniala.fi**

*Juho Uusvaara: Inga bindningar.*

## Referenser

1. Jormanainen V, Kaila M, Mäntyranta T. Markkinoilla olevien lääkkeiden määrä kasvaa tasaisesti. *Finlands läkartidning* 2008;37:3012-14.
2. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Vedova CD, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(12):1962-8.
3. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin. Pharmacol. Ther* 2011;89(6):845-54.
4. Johnell K, Fastbom J. Gender and use of hypnotics or sedatives in old age: a nationwide register-based study. *Int J Clin Pharm* 2011;33:788-93.
5. Häider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(1):62-9.
6. Haasum Y, Fastbom J, Johnell K. Institutionalization as a risk factor for inappropriate drug use in the elderly: a Swedish nationwide register-based study. *Ann Pharmacother*. 2012 Mar;46(3):339-46.
7. Bergman Å, Olsson J, Carlsten A, Waern M, Fastbom J. Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes. A computerized pharmacy register analysis. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2007;25:9-14.
8. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21(3):217-30.
9. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004 Jun;56(2):163-84.
10. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76.
11. de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:591-5.
12. Kivellä S-L, Räihä I. Iäkkäiden lääkehoito. *Kapseli* 35/2007.
13. Kang JH, Logroscino G, De Vivo I, Hunter D, Grodstein F. Apolipoprotein E, cardiovascular disease and cognitive function in aging women. *Neurobiol Aging*. 2005;26(4):475-84.
14. Scuteri A, Najjar SS, Muller D, Andres R, Morrell CH, Zonderman AB, Lakatta EG. ApoE4 allele and the natural history of cardiovascular risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;52:322-7.
15. Abbott N, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Rev. Neurosci*. 2006;7:41-53.
16. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-32.
17. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arc Intern Med*. 1997;157:1531-6.

- 
18. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Ross Maclean J, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716-24.
  19. Spinewine A, Dumont C, Mallet L, Swine C. Medication appropriateness index: reliability and recommendations for future use. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(4):720-2.
  20. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011;171(11):1013-9.
  21. Uusvaara J, Pitkälä KH, Tienari PJ, Kautiainen H, Tilvis RS, Strandberg TE. Association Between Anticholinergic Drugs and Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 Allele and Poorer Cognitive Function in Older Cardiovascular Patients: A Cross-Sectional Study. *J Am Geriatr Soc* 2009 Mar;57(3):427-31.
  22. Samuels 2009. Pharmacotherapy update: hyoscine butylbromide in the treatment of abdominal spasms. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1: 647-655.
  23. Nordberg A, Lundqvist H, Hartvig P, Andersson J, Johansson M, Hellström-Lindahi E, Långström B. Imaging of nicotinic and muscarinic receptors in Alzheimer's disease: effect of tacrine treatment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8(2):78-84.
  24. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res.* 2011;221(2):555-65.
  25. Ancelin M, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006 Feb 25;332(7539):455-9.
  26. Uusvaara J, Pitkälä KH, Kautiainen H, Tilvis RS, Strandberg TE: Detailed Cognitive Function and Use of Drugs with Anticholinergic Properties in Older People. *Drugs Aging* 2013 Mar;30(3):177-82.
  27. Uusvaara J, Pitkälä KH, Kautiainen H, Tilvis RS, Strandberg TE: Association of Anticholinergic Drugs with Hospitalization and Mortality among Older Cardiovascular Patients. A Prospective Study. *Drugs Aging* 2011 Feb 1;28(1):131-8.
  28. Panula J, Puustinen J, Jaatinen P, et al. Effects of potent anticholinergics, sedatives and antipsychotics on postoperative mortality in elderly patients with hip fracture: a retrospective, population-based study. *Drugs Aging.* 2009;26:963-71.
  29. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, Coulton S, Katona C, Boustani MA, Brayne C. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(8):1477-83.

## Summary

### ***Pharmacological treatment from a geriatric perspective***

*Ageing is associated with multimorbidity and increased drug consumption. Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics expose older people to increased risks for adverse effects. Definition of drugs that are inappropriate for older people and of inappropriate practices, and also provision of alternatives in prescribing are now vital.*