

Kliniskt farmakologiska principer

Allmän klinisk farmakologi och läkemedelskinetik

Anders Rane, Avdelningen för klinisk farmakologi,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Margareta Hammarlund-Udenaes, Farmaceutiska fakulteten,
Uppsala Universitet

Inledning

Läkemedel, ett av de viktigaste verktygen i sjukvården, har alltmer kommit i fokus pga stor behandlingspotential, men också pga potentiella risker med biverkningar – såväl vid korrekt som felaktig användning. Bas-kunskap om hur läkemedel fungerar och omsätts i kroppen är viktig för att förskrivarna rätt ska kunna värdera läkemedlets medicinska ändamålsenlighet utifrån vetenskaplig litteratur och läkemedelsinformation.

Detta kapitel behandlar grundläggande principer för läkemedels verkan och principer för dosanpassning till interindividuell variation i dosbehov samt inverkan av ärftlighet, ålder, sjukdom etc på behandlingsresultatet.

Hur väljs läkemedel?

Information om läkemedel kan hämtas ur olika källor. Den producentobundna informationen utgör bara en liten del av all tillgänglig information om olika farmaceutiska specialiteter. Den ”medicinska ändamålsenligheten” är grundläggande vid val av läkemedel (se Tabell 1, s 1140). Den baserar sig på avvägningen mellan effekt och biverkningsrisk och kan variera om läkemedlet används vid olika terapeutiska indikationer. När medroxiprogesteronacetat används för antikonception hos friska kvinnor tolereras t ex inte de biverkningar som kan

uppträda hos kvinnor som får medlet i högre dos vid olika cancerformer.

All läkemedelsbehandling är förenad med en biverkningsrisk (se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, s 1157).

- Typ A-biverkningar, som är vanligast, ökar med ökande dos eftersom de kan förutses utifrån läkemedlets farmakologiska egenskaper.
- Typ B-biverkningar är oftast oförutsägbara och kan uppträda plötsligt efter kort eller lång tids behandling. Mekanismerna för typ B-biverkningar är ofullständigt kända.

Läkemedelsbiverkningar är ett betydande medicinskt problem och drabbar samhället med avsevärda kostnader. Förskrivare har skyldighet att rapportera dödliga och allvarliga misstänkta biverkningar samt de som är nya och ofullständigt dokumenterade. Rapportering görs till den regionala biverkningsenheten vid någon av landets avdelningar för klinisk farmakologi (se vidare kapitlet Läkemedelsbiverkningar, s 1157, samt ytterligare information och blankett på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se).

Förväntningar och nytta med läkemedel

Förväntningarna på läkemedels förmåga att bota, förebygga eller lindra sjukdom och sjukdomssymtom är mycket höga. Detta har varit en av förutsättningarna för att läke-

Tabell 1. Informationskällor för val av läkemedel

Utgivare	Typ	Utgångspunkt	Speciella egenskaper
Medicinska specialistföreningar	Vårdprogram	Medicinsk ändamålsenlighet vid sjukdomsbehandling (effekt/biverkningar)	Inte primärt ekonomiska hänsyn
Läkemedelsindustrin	Fass	Produktbeskrivningar av enskilda farmaceutiska specialiteter Försäljningsincitament	Producentbunden information Bygger på "Produktresumén" Tar upp nästan alla läkemedel
Läkemedelsverket	Läkemedelsboken	Författarens uppfattning om vetenskap och beprövad erfarenhet	Tar upp de flesta aktuella läkemedel Terapiområden/substansgrupper Producentobunden information
Läkemedelsverket	Behandlingsrekommendationer Meddelanden	Konsensusrapporter Biverkningsnytt	Myndighetsinformation Producentobunden information
Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)	Rapporter, kunskaps-sammanställningar	Beslutsunderlag för sjukvården om medicinska metoder "Evidence based medicine"	Analys av nytta/kostnader och vetenskap/vårdpraxis Producentobunden information
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket	Subventionsbeslut	Pris och medicinsk ändamålsenlighet	Myndighetsinformation
Läkemedelskommittéer	Rekommendationslistor och webbinformation t ex www.janusinfo.se	Dokumentation Terapitradition Pris	Lagstadgade kommittéer Producentobunden information
Forskare/forskargrupper	Vetenskaplig litteratur	Forskning	Refereegranskade rapporter
European Medicines Agency (EMA)	European Public Assessment Report (EPAR)	Granskad dokumentation	Risk-/nyttavärdering
Socialstyrelsen	Nationella riktlinjer	Expertgrupper	Myndighetsrekommendation

medelskostnaderna har kunnat stiga så kraftigt under de senaste decennierna. Men läkemedel har också ett indirekt pris i form av biverkningar, som medför lidande för patienten och kostnader för sjukvården och andra sektorer i samhället. Avvägningen mellan effekt och biverkningar är avgörande för den "medicinska ändamålsenligheten" som ligger till grund för godkännandebeslut, rabattförmåner m m (se vidare i kapitlet Godkännande av läkemedel, LB:s nätupplaga).

Inom förebyggande behandling mot t ex stroke, ischemisk hjärtsjukdom m m måste ett stort antal människor behandlas under lång tid för att undvika en enda "händelse". Begreppet "number needed to treat" (NNT) beskriver den behandlingsinsats (antal behandlade personer) som behövs för att undvika en "sjukdomshändelse". På motsvaran-

de sätt kan man uttrycka biverkningsrisken genom begreppet "number needed to harm" (NNH), vilket anger antalet behandlade per "biverkningshändelse" (se vidare i kapitlet Evidensbaserad läkemedelsvärdering, s 1199). Balansen mellan direkta och indirekta kostnader och de potentiella vinsterna är svår att förklara på ett pedagogiskt sätt för patienterna. Patienten måste ju "översätta" den kollektiva behandlingsvinsten till sin egen individuella situation.

Nya läkemedel under utveckling jämförs i regel med medel som redan är i användning. Det är viktigt att jämförelsen innefattar både effekt och biverkningar av läkemedlet. Ett läkemedel (A) med effekt på en stor andel patienter (75%) kan jämföras med ett nytt läkemedel på samma indikation (B) som har en säkerställd större effekt

(85%). Den relativa ökningen av andelen patienter med effekt är 13%. Antibiotika har ofta denna storlek på sitt anslag. Om läkemedel A ger biverkningar hos 30% och B ger biverkningar hos 35% av patienterna blir bedömningen av det nya läkemedlets värde betydligt svårare. I detta exempel kommer 55% ($0,85 \times 0,65$) av patienterna med behandling med B att ha effekt utan biverkningar, medan motsvarande siffra för det gamla läkemedlet A blir 52,5% ($0,75 \times 0,7$).

Om det nya läkemedlet godkänns måste läkemedelsvalet grundas på en noggrann analys av den enskilda patientens behov och förutsättningar. Detta får vägas mot det högre priset för det nya läkemedlet. Uppgiften att informera förskrivarna om denna typ av jämförelser åligger läkemedelskommittéerna och myndigheterna. Läkaren i sin tur har en viktig uppgift att bedöma de nya läkemedlens medicinska värde och att förmedla kunskapen till patienten på ett begripligt sätt. Se även kapitlet Sjukdomsbegreppet och läkemedelsbehandling på www.lakemedelsboken.se.

Hur doseras läkemedel?

För nya preparat utvecklas Fass-texternas farmakokinetikinformation mot större och större detaljrikedom. För gamla preparat är ofta informationen bristfällig. Det kan i båda fallen vara svårt att urskilja eller hitta den kliniskt viktiga informationen som kan behövas för att dosera läkemedlen optimalt, dvs med bästa möjliga effekt och minsta möjliga biverkningar. Nedan följer en beskrivning av grundläggande farmakokinetiska samband och en förklaring av begrepp och termer som används.

Absorption och distribution

När läkemedlet tas upp i kroppen (absorption) efter administrering, fördelas det via blodet ut i kroppens alla vävnader (distribution). Beroende på läkemedlets kemiska egenskaper, såsom grad av fettlöslighet och joniseringsgrad vid fysiologiskt pH, har det olika affinitet till olika vävnader. Fettlösliga läkemedel tenderar att fördelas ut i kroppens vävnader i större utsträckning än vattenlösliga läkemedel.

Som ett mått på distributionen används begreppet distributionsvolym (uttrycks som liter eller L/kg). Den beskriver ingen reell volym, utan är en proportionalitet mellan biotillgänglig dos och koncentration i plasma. Ju större distributionsvolymen är, desto mindre läkemedel finns kvar i blodbanan och desto mer finns i vävnaderna.

Graden av proteinbindning till t ex albumin i blodet styr också hur mycket som distribueras ut i kroppen. Ju högre bindning, desto mer stannar kvar i blodbanan och desto mindre blir distributionsvolymen. Läkemedel som är svaga syror tenderar att ha hög och specifik bindning till albumin. Trots att plasmavolymen är ca 3 L är den minsta möjliga distributionsvolymen ca 7 L (ca 0,1 L/kg), pga att ca 60% av albuminet finns extracellulärt utanför blodbanan. Det finns egentligen ingen övre gräns för distributionsvolymen.

Elimination

Kroppens förmåga att eliminera läkemedel beskrivs med hjälp av begreppet clearance, som anger hur stor volym av t ex blod som renas från läkemedlet per tidsenhet (ml/minut). Clearance är summan av leverns förmåga att eliminera läkemedel via metabolism (leverclearance) och njurarnas förmåga att eliminera läkemedel via renal utsöndring (njurclearance). Vissa läkemedel kan också brytas ned av enzym i blodbanan, men det är mer ovanligt och diskuteras inte vidare här. Läkemedel kan också transporteras från levern ut i gallan och elimineras via tarmen. Det sker för många s k statiner (kolesterolsänkande läkemedel).

Fettlösliga läkemedel tenderar att först metaboliseras till mer vattenlösliga substanser innan metaboliterna utsöndras via njurarna. Mer vattenlösliga substanser utsöndras i högre utsträckning oförändrade direkt via njurarna. I Tabell 2, s 1142, beskrivs olika läkemedelsgrupper och ges exempel på den fraktion av olika läkemedel som utsöndras oförändrad via njurarna.

Leverns och njurarnas maximala förmåga att eliminera läkemedel eller endogena substanser styrs av blodflödet till organet. Leverblodflödet är ca 1,5 L/minut och blodflödet genom njurarna är ca 1,2 L/minut.

Tabell 2. Exempel på läkemedel som elimineras A) huvudsakligen via metabolism, B) både via metabolism och renal elimination samt C) huvudsakligen via renal utsöndring. Siffrorna anger fraktion som utsöndras oförändrad via njurarna, fe. (Uppgifter från Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics, 12th Ed., McGraw Hill, 2011, eller från Produktmonografier på Läkemedelsverkets webbsida).

A < 30% renal utsöndring		A forts. < 30% renal utsöndring		B 30–70% renal utsöndring		C > 70% renal utsöndring	
Alfentanil	< 0,01	Metadon	0,24	Amilorid	0,49	Aciklovir	0,75
Amitriptylin	< 0,02	Metoprolol ^a	0,10	Cefotaxim	0,55	Amoxicillin	0,86
Atorvastatin	< 0,01	Metylfenidat	< 0,01	Ceftriaxon	0,55	Atenolol	0,94
Ciklosporin A	< 0,01	Midazolam	< 0,01	Cimetidin	0,62	Cefadroxil	0,90
Cisplatin	0,02	Morfin ^a	0,04	Ciprofloxacin	0,50	Cefalexin	0,91
Citalopram	0,10	Naloxon	< 0,01	Digoxin	0,60	Cefepim	0,80
Diazepam	< 0,01	Naproxen	0,05	Dikloxacillin	0,60	Ceftazidim	0,84
Diklofenak	< 0,01	Nelfinavir	0,01	Disopyramid	0,55	Cefuroxim	0,96
Epoetin alfa	< 0,03	Nifedipin ^a	< 0,01	Doxycyklin	0,41	Cetirizin	0,71
Erytromycin	0,12	Nikotin	0,17	Etoposid	0,35	Enalaprilat	0,88
Felodipin ^a	< 0,01	Nitrazepam	< 0,01	Famotidin	0,65	Flukonazol	0,75
Fentanyl ^a	0,08	Nitroglycerin ^a	< 0,01	Gabapentin	0,66	Furosemid	0,71
Fenytoin	0,02	Nortriptylin	0,02	Kaptopril	0,40	Ganciklovir	0,73
Fexofenadin	0,12	Olanzapin	< 0,01	Nitrofurantoin	0,47	Gentamicin	> 0,90
Finasterid	< 0,01	Omeprazol	< 0,01	Ofloxacin	0,64	Hydroklortiazid	> 0,95
Flumazenil ^a	< 0,01	Paracetamol	0,03	Pravastatin	0,47	Lisinopril	> 0,88
Fluoxetin	< 0,03	Paroxetin	< 0,02	Ranitidin	0,69	Litium	0,95
Fluvastatin	< 0,01	Prednisolon	0,26	Stavudin	0,43	Metformin	1,00
Galantamin	0,20	Propranolol ^a	< 0,01	Sulfasalazin	0,37	Metotrexat	0,81
Haloperidol	0,01	Risperidon	0,03	Tetracyklin	0,58	Oseltamivir (kar- boxylat)	> 0,95
Ibuprofen	< 0,01	Ritonavir	0,03	Topotekan	0,40	Sotalol	> 0,80
Indometacin	0,15	Saquinavir	< 0,01	Valsartan	0,30	Tobramycin	0,90
Itrakonazol	< 0,01	Sertralin	< 0,01			Topirammat	> 0,70
Karbamazepin	< 0,01	Sildenafil	< 0,01			Vankomycin	0,79
Karvedilol	< 0,02	Simvastatin	< 0,01				
Klindamycin	0,13	Sumatriptan	0,20				
Klorpromazin	< 0,01	Tadalafil	< 0,01				
Klozapin	< 0,01	Takrolimus	< 0,01				
Lamotrigin	< 0,10	Torasemid	0,25				
Levodopa	< 0,01	Valproinsyra	0,02				
Lidokain ^a	0,02	Venlafaxin	0,05				
Loratadin	< 0,01	Verapamil ^a	< 0,03				
Lorazepam	< 0,01	Warfarin	< 0,02				
Losartan	0,04	Zidovudin	0,18				
		Zolmitriptan	0,10				
		Zolpidem	< 0,01				

a. Högextraktionsläkemedel i levern.

Om allt läkemedel som kommer till t ex levern metaboliseras under passagen genom organet, är extraktionsgraden 1. Det innebär att kapaciteten hos enzymerna, i form av leverns inneboende clearanceförmåga, vida överstiger blodflödet (högextraktionsläkemedel har extraktionsgrad 0,7–1). Det största möjliga värdet på leverns clearance utifrån plasmakoncentrationerna blir således lika med plasmablödet (blodflöde genom levern \times (1-hematokritvärdet)), dvs ca

900 ml/minut. Om mycket litet elimineras under en passage närmar sig extraktionsgraden 0 (lågextraktionsläkemedel har extraktionsgrad 0–0,3).

Halveringstid

Halveringstiden styrs av både distributionsvolym och clearance. Ju mer läkemedel som är fördelat ut i vävnaderna (större distributionsvolym), desto mindre finns tillgängligt i blodet för levern och njurarna att

Vad styr halveringstiden?

$$t_{1/2} = 0,7 \times \frac{\text{Distributionsvolym}}{\text{Clearance}}$$

eliminera. Med ökad kapacitet hos leverns enzymer eller njurens utsöndringsmekanismer (t ex aktiv transport) ökar eliminering av det som finns i blodbanan (större clearance).

Halveringstiden blir således längre för läkemedel med stor distributionsvolym och kortare om distributionsvolymen är liten, medan den blir längre om clearance är lågt och kortare om clearance är högt. Distributionsvolym och clearance påverkar således halveringstiden i olika riktning (se Faktaruta 1).

Doseringsintervall

Halveringstiden har i allmänhet betydelse för hur ofta ett läkemedel behöver doseras (doseringsintervall) och grundregeln är att läkemedel inte behöver ges oftare än motsvarande en halveringstid. Det är önskvärt med dosering endast 1 gång/dygn, vilket bidrar till högre medicineringsföljsamhet. Smärtlindrande läkemedel har generellt korta halveringstider, vilket gör doseringen problematisk. Morfin behöver doseras upp till 6 gånger/dygn. I dessa fall har beredningsformer som ger långsammare frisättning av läkemedlet i mag-tarmkanalen utvecklats (t ex Dolcontin depåtabletter). Vårt vanligaste smärtstillande läkemedel, paracetamol, behöver doseras upp till 4 gånger/dygn.

Beredningsformen kan således användas som ett instrument för att utjämna toppar och dalar i plasmakoncentrationerna och därmed effekterna över tiden. Det sker genom fördröjd frisättning av läkemedlet från tabletter eller granulatkor. Detta är kliniskt motiverat i de fall flera doser/dag behöver ges för att upprätthålla en effekt.

På grund av farmakodynamiska förhållanden kan ett flertal läkemedel doseras mer sällan än varje halveringstid. Orsaken kan vara att läkemedlet fungerar som en icke kompetitiv hämmare av vissa målreceptorer eller enzym (t ex acetylsalicylsyra, omepra-

Vad styr läkemedelskoncentrationen vid upprepad dosering?

$$C_{ss} = \frac{\text{Biotillgänglighet} \times \text{Dos}}{\text{Clearance} \times \text{Doseringsintervall}}$$

zol). Då är återgången till receptorns eller enzymets ursprungs nivå styrande snarare än hur snabbt läkemedlet försvinner.

Ett exempel är omeprazol som ges vid magsår eller sura uppstötningar och påverkar H^+/K^+ -ATPas. Halveringstiden för omeprazol är 40 minuter, men pga långsam återbildning av enzymet är det tillräckligt med ett doseringsintervall på 24 timmar (1 gång/dag). En annan orsak kan vara att bindningen till receptorn/enzymet varar längre än vad som syns utifrån plasmakoncentrationerna, trots att bindningen är kompetitiv.

I andra fall kan läkemedlet påverka t ex den monoaminerga transmissionen som successivt förändras då läkemedlet är närvarande. Antidepressiva medel, både tricykliska och SSRI/SNRI, har halveringstider på ca 1 dygn (med stor variation) men det tar 3–4 veckor innan effekten av läkemedlet kan utvärderas. Biverkningarna av dessa medel kommer dock betydligt tidigare, vilket visar att olika effekter av ett läkemedel kan ha olika tidsprofil.

Många antibiotika har mycket kort halveringstid jämfört med doseringsintervallet, t ex fenoximetylpenicillin som har en halveringstid på ca 30 minuter och ett rekommenderat doseringsintervall på 8–12 timmar. Behandling med antibiotika grundas på läkemedlets effekt på bakteriernas tillväxt, varför doseringen kan ske betydligt mer sällan än halveringstidens längd.

De allra flesta läkemedel ges som underhållsbehandling under lång tid och endast ett fåtal exempel finns där kortare behandlingar kan vara aktuella (smärta, infektioner). De styrinstrument vi har för att erhålla en viss effekt över tiden är dosens storlek och doseringsintervallet (se Faktaruta 2). Jämviktskoncentrationen, C_{ss} , uppnås efter ca 3–4 halveringstider.

Halveringstiden påverkar inte koncentrationen som sådan. Det är endast clear-

Terapeutisk bredd

Terapeutisk bredd (terapeutiskt index, terapeutiskt fönster) beskriver skillnaden mellan den dos (koncentration) av läkemedlet som ger optimal effekt och den dos (koncentration) som ger biverkningar. En liten terapeutisk bredd motsvaras av ett lågt terapeutiskt index.

ance (som mått på eliminering) i relation till tillförselhastigheten (biotillgänglighet \times dos/doseringsintervall) som bestämmer koncentrationsnivån och därmed effekten.

Biotillgänglighet

Biotillgängligheten beskriver hur mycket av en given dos som kommer in i cirkulationen. Vid peroral dosering går läkemedlet genom levern i en "första passage" innan det når cirkulationen. Högextraktionsläkemedel har generellt låg biotillgänglighet efter peroral administrering eftersom en stor del metaboliseras redan i den första passagen genom tarmslemhinnan och levern (t ex metoprolol). Biotillgängligheten kan också vara låg pga dålig löslighet i mag-tarmkanalen eller svårigheter för läkemedlet att passera mag-tarmkanalens epitelceller pga ofördelaktiga fysikalisk-kemiska egenskaper för transport över membran, eller pga nedbrytning i eller uttransport från epitelcellerna.

Intravenös administrering sker direkt i blodbanan vilket definitionsmässigt innebär 100% biotillgänglighet. Läkemedel administreras också sublinguallt (under tungan), intramuskulärt (i en muskel), eller subkutant (under huden). Biotillgängligheten för dessa administreringsvägar är mycket hög, ofta nära 100%. För rektal administrering (via ändtarmen) kan biotillgängligheten variera beroende på placeringen av suppositoriet. Vid vaginal administrering (i slidan) kan vissa läkemedel absorberas till viss del, medan andra nästan inte alls absorberas utan utövar sin effekt mer lokalt.

Ackumulering

Ackumulering är ett begrepp som ofta signalerar "fara". Det beskriver relationen mellan jämviktskoncentrationen och koncentrationen efter en singeldos. Läkemedel

med lång halveringstid ackumuleras således i större utsträckning än de med kort halveringstid vid samma doseringsintervall. För att utöva effekt krävs en viss måldosering (koncentration). Vi har således inget val och ett läkemedel som ackumuleras är inte "farligare" än ett som inte ackumuleras. Effekten kanske till och med upplevs som jämnare än för ett läkemedel med kort halveringstid.

Styrbarheten av effekt och eventuella biverkningar är dock mindre om halveringstiden är lång, eftersom det tar längre tid att nå terapeutiska nivåer igen vid en överdosering.

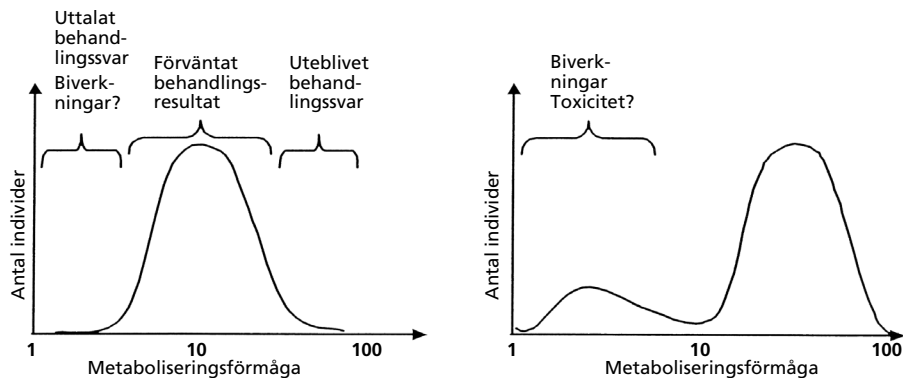
Varför varierar behandlingsresultatet?

Ärftliga faktorer

Farmakogenetik handlar om hur generna påverkar omsättningen av läkemedel och det farmakologiska svaret på behandlingen. Farmakogenetik utgör en del av farmakogenomiken som även omfattar studier av hela genomet för att finna varianter som är associerade med sjukdom och/eller deras behandlingsmöjligheter. Detta kan leda till upptäckten av nya "targets", dvs gener eller proteiner som påverkar sjukdomars uppkomst, förlopp och behandlingsmöjligheter.

Mest studerat inom farmakogenetiken är den ärftliga variationen i enzymgener som påverkar nedbrytning av läkemedel och därigenom läkemedlens effektduration. Det finns ett 50-tal karakteriserade cytokrom P450 (CYP)-enzym, varav ett antal är polymorfa (se nedan). Detta fylogenetiskt mycket gamla enzymssystem har en naturlig funktion i organismens avgiftningsprocesser men även i syntesen och metabolismen av viktiga endogena hormoner, gallsyror, fetter etc.

Ett enzym räknas som polymorft om det förekommer i flera olika ärftliga former – fenotyper, t ex "snabb" respektive "långsam metaboliserare" (se Figur 1, s 1145). De flesta läkemedelsmetaboliserande enzym har dock ett monomorft uttrycksmönster, dvs aktiviteten varierar enligt en normalfördelningskurva kring ett medelvärde. Detta kan bero på att många olika gener styr den faktor man studerar (t ex clearance).



Figur 1. Monomorft (vä) respektive polymorft (hö) mönster av läkemedelsmetabolisk förmåga i en population (se texten). Skalan på x-axeln är arbiträr. Behandlingsresultatet vid olika grad av metabolismförmåga anges vid klamrarna.

Flera av medlemmarna i familjen av CYP-enzym har ett polymorft uttrycksmönster, t ex CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9. I Tabell 3, s 1146, anges ett antal läkemedels-substanser som metaboliseras av, respektive hämmar eller inducerar olika enzym.

Bildningen av cytokrom P450 2D6-enzymet styrs av en gen (monogen nedärvning) som finns i mer än 50 allel-varianter. Varje allel har en sifferbenämning (efter en asterisk) sist i enzymbeteckningen, t ex CYP2D6*1 som anger referensvarianten. Muterade alleler resulterar oftast i en defekt enzymfunktion eller avsaknad av enzym. I dubbel uppsättning kan de muterade allelerna leda till egenskapen "långsam metabolism" vilket förekommer hos 5–7% i den västerländska befolkningen (kaukasier). Aktiviteten fördelar sig således i två grupper och den totala spridningen blir oftast betydligt större än annars (se Figur 1). Hos 1–2% av individerna finns den välfungerande genen i flera upplagor, vilket leder till en sk ultrasnabb metabolism.

Individer med en eller två muterade alleler i CYP2C19-genen är också "långsamma metaboliserare" för ett antal läkemedel. "Långsamma metaboliserare" kräver lägre doser av t ex citalopram, annars ökar risken för biverkningar. Proguanil, som är ett antimalariamedel, är ett annat exempel på betydelsen av CYP2C19-polymorfier. Proguanil måste metaboliseras av CYP2C19

till en aktiv metabolit för att utöva sin effekt. Det önskade behandlingsresultatet kan utebli om patienten har en defekt CYP2C19-funktion.

N-acetyltransferas finns i två enzymformer och katalyserar konjugeringen (acetylering) av t ex isoniazid, sulfonamider, hydralaziner och salazopyrin. Frekvensen av vissa biverkningar av dessa läkemedel är signifikant ökad hos "långsamma acetylerare". De utgör ca 60% i den västerländska befolkningen, men endast ca 15% bland japaner och kineser.

Etniska skillnader i genotyp- och fenotyp-frekvens finns även för andra enzym. För CYP2D6 finns det en genetiskt betingad populationsskillnad i frekvensen av "långsamma metaboliserare". Dessa utgör bara ca 1% av den orientaliska befolkningen, jämfört med 5–7% hos västerlänningar. Omvänd skillnad har påvisats för CYP2C19, där motsvarande siffror är 15–20% respektive 3%. Kunskaper om etniska skillnader i metabolism är viktiga vid utvecklingen av nya läkemedel, då resultat från vissa befolkningsgrupper inte utan vidare kan översättas till andra.

Den metaboliska polymorfien får en större klinisk betydelse om läkemedlet har en brant koncentrations-effektkurva – individer med långsam metabolism drabbas jämförelsevis ofta av uttalade effekter eller biverkningar om behandling sker med en

Tabell 3. Några läkemedelsmetaboliserande enzym (cytokrom P450/CYP) samt exempel på substrat samt läkemedel som hämmar och inducerar

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Läkemedels- substrat	Amitriptylin Klomipramin Klozapin Fluvoxamin Koffein	Fenytoin Tolbutamid Warfarin Losartan	Citalopram Diazepam Omeprazol Proguanil Mefenytin	De flesta antidepressiva De flesta antipsykotika Kodein Etylmorfin Metoprolol	Ciklosporin A Diazepam Midazolam Triazolam Erytromycin
Läkemedel som hämmar	Fluvoxamin			Kinidin	Ketokonazol
Inducerande faktorer	Tobaksrökning				Karbamazepin Fenytoin

standarddos. Detta har visats för t ex neuroleptika. Omvänt kan individer med extremt snabb metabolism bli ”underbehandlade”. Om koncentrations-effektkurvan i stället har en svag lutning förstärks effekten endast marginellt med ökande koncentration och betydelsen av genetiska polymorfier i CYP-enzymerna minskar i motsvarande mån.

Med moderna genanalyser kan vi idag identifiera patienter med muterade gener (genotypning) som leder till låg eller ingen metaboliseringsförmåga. Detta kommer att få ökande genomslag i klinisk behandlingspraxis. Alternativt kan patienten fenotypas. Vid fenotypning ges en låg engångsdos av ett läkemedel som är substrat för det enzym som är av intresse. Läkemedlet och dess metabolit(er) mäts sedan för bestämning av vilken fenotyp patienten tillhör.

För fenotypning av cytokrom P4502D6 kan bl a dextrometorfan (testläkemedel, ej registrerat i Sverige) användas.

För fenotypning av cytokrom P4502C19 används ofta mefenytin (testläkemedel, ej registrerat i Sverige).

Genotypning och/eller fenotypning kan göras för att minska risken för under- eller överbehandling. Detta gäller särskilt om läkemedlet ska användas under lång tid, eller om effekten inte kan mätas med objektiva metoder. Ett lågt terapeutiskt index för läkemedlet eller ett oväntat behandlingsresultat kan också vara anledning att genotypera patienten.

Exempel på detta är behandling med merkaptopurin vid akut leukemi hos barn respektive azatioprin för immunsuppression

hos transplanterade patienter. Dessa medel är beroende av enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) för sin nedbrytning. Det finns genetiska TPMT-varianter som leder till nedsatt eller nästan obefintlig aktivitet av enzymet. Patienter med två sådana alleler löper risk för allvarliga blodbiverkningar med dödlig utgång. Rutinmässig genotypning av TPMT börjar få allmän acceptans i Sverige och internationellt. Identifiering av muterade patienter före behandlingens början är viktig för att justera dosen och undvika toxicitet.

Läkemedelseffekt över tid

Den terapeutiska effekten varierar generellt inte över tid, givet att sjukdomstillståndet inte ändras. Ett blodtryckssänkande läkemedel kan t ex ges i samma dos under många år. Regelbunden uppföljning är dock av största vikt, eftersom sjukdomen kan förändras. Toleransutveckling är ett särskilt fenomen som snabbt ökar dosbehovet hos patienten. Som fenomen betraktat är det relativt ovanligt bland läkemedel. Det är dock vanligt i vissa läkemedelsgrupper t ex opioider. Morfinliknande smärtstillande läkemedel måste därför ofta ges i stigande doser vid kontinuerlig behandling. Nitrater (t ex nitroglycerin) är också läkemedel som orsakar toleransutveckling om de ges kontinuerligt. Det undviker man därför generellt.

Konstitutionella faktorer (ålder, kön)

Barn

Läkemedelsbehandling av barn kompliceras av att tillväxten och mognadsprocessen i oli-

ka organ ofta påverkar barnets känslighet för läkemedel och dess förmåga att metabolisera och utsöndra läkemedel. De flesta godkända läkemedel är bristfälligt studerade på barn, vilket innebär att rekommendationer om användningen oftast saknas eller innehåller förbehåll. Inom EU har en ny lag infört krav på dokumentation av nya läkemedel på barn (Paediatric Regulation, EC No 1901/2006). Läkemedelstillverkarna måste nu presentera en undersökningsplan som ska ligga till grund för Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) och som ger möjlighet till förlängd patenntid.

Mycket litet är känt inom detta område pga svårigheterna att studera effekter och biverkningar av läkemedel på barn. Kunskaperna bygger mest på klinisk erfarenhet. Nyfödda har t ex en ökad känslighet för opioidernas andningsdeprimerande effekt. Om det beror på en skillnad i receptorns känslighet eller minskad aktivitet av transportörer i blod-hjärnbarriären och därmed en ökad passage av medlen till hjärnan är f n oklart. Ett annat exempel är digoxin, vars åldersberoende dosering och toxicitet inte enbart kan förklaras av olikheter i utsöndring, utan också beror på ett varierande farmakologiskt svar.

Olika funktioner i mag-tarmkanalen ändras under tillväxten och kan påverka läkemedels absorption. Även kroppssammansättningen ändras, särskilt under det första året, vilket kan påverka läkemedlets distribution. Både extracellulärvätskan och totala kroppsvattnet minskar upp till 1-årsåldern. Även proteinbindningen påverkar fördelningen av läkemedel. De flesta läkemedel har en lägre proteinbindning i blod från nyfödda jämfört med blod från vuxna. Skillnaderna har dock liten klinisk betydelse.

Under nyföddhetsperioden är glomerulär filtration och tubulär sekretion omogna, men antar den vuxnes värden vid knappt 1 års ålder. Clearance av läkemedel som utsöndras via njurarna ökar därför gradvis med ökande ålder, men den största förändringen sker under första levnadsmånaden. Det är viktigt att ta hänsyn till detta vid dosering av penicilliner, aminoglykosider och vissa cefalosporiner, t ex ceftriaxon.

Elimineringen av läkemedel via metabolism utvecklas också under barnets tillväxt.

Dos till barn jämfört med vuxen

$$Dos_{\text{barn}} = Dos_{\text{vuxen}} (\text{barn vikt/vuxen vikt})^{0.7}$$

Kapaciteten är ofta lägre i nyföddhetsperioden – t ex glukuronideringsförmågan. Sulfatkonjugeringen är däremot utvecklad redan hos det nyfödda barnet. Den är av betydelse bl a för paracetamol, som hos den nyfödde huvudsakligen sulfatkonjugeras. Med ökande ålder glukuronideras paracetamol i allt större utsträckning.

I 2-årsåldern är metabolism och dosbehov ofta högre än hos vuxna, räknat per kg kroppsvikt. Först i tonåren får barnet samma kapacitet som vuxna. Utvecklingen av metaboliseringsförmågan är därför inte linjär, varför dosen kan behöva korrigeras därefter. Välkända exempel på detta mönster är teofyllin, antidepressiva läkemedel (tricykliska och SSRI/SNRI) och anti epileptika.

Doseringen av läkemedel till barn är således komplicerad beroende på den snabba förändringen i metabolism och utsöndringsfunktioner under tillväxten, särskilt under det första levnadsåret. De fysiologiska funktionerna är från 2-årsåldern bättre relaterade till kroppsytan än till vikten, varför kroppsytan är en bättre grund för dosering hos barn. För de få läkemedel som är dokumenterade på barn anges ändå dos/kg kroppsvikt av praktiska skäl. I dessa fall är hänsyn i regel redan tagen till ovanstående förhållanden. Dosering enligt kroppsyta kan approximeras till sambandet i Faktaruta 4.

Äldre

Läkemedelsanvändningen ökar vid hög ålder. I Sverige är 9% av befolkningen 75 år eller äldre. Mer än 1/4 av alla läkemedel konsumeras av denna åldersgrupp. Deras läkemedelsanvändning har ökat och äldre i särskilda boendeformer använder idag ofta 7–15 preparat samtidigt. Äldre står för 2–3 gånger fler recept/person/år än yngre personer. Riskerna för interaktioner, biverkningar, feldoseringar och bristande följsamhet är betydande. Biverkningar kan leda till att ytterligare läkemedel sätts in eller att de misstolkas som sjukdomssymtom.

Nästan 1 av 5 sjukhusinläggningar av äldre patienter orsakas helt eller delvis av läkemedelsbiverkningar. De flesta biverkningar är av typ A, dvs de är resultatet av en förstärkning av läkemedlets farmakologiska effekt. Denna typ är möjlig att förebygga genom ökade kunskaper om läkemedlens verkningar och anpassning av dos efter ålder. Trots det är kunskaperna om den gamla människans omsättning, effekter och biverkningar av läkemedel otillräckliga. De största läkemedelsgrupperna som förskrivs är kardiovaskulära medel, psykofarmaka och magtarmläkemedel. Mycket tyder på att det finns en betydande överanvändning.

Både den metaboliska kapaciteten och renala utsöndringen avtar med stigande ålder (se avsnittet Njursjukdom, s 1152). Dosanpassning till individens känslighet och eliminationsförmåga är därför viktig. Vissa receptorsystem kan förändras med stigande ålder, vilket också ger ökad risk för biverkningar och paradoxala effekter. Detta tillsammans med interaktionsrisk vid mediciner med flera läkemedel, som beskrivs nedan, gör att läkemedelsbehandling hos äldre kan bli ett balansstykke.

Vid behandling av äldre är det viktigt att anpassa dosen till de ändrade fysiologiska förutsättningarna för en optimal läkemedelsbehandling och till förändringar i den övriga läkemedelsbehandlingen. Det är en fördel om man kan välja ett läkemedel som både metaboliseras och utsöndras oförändrat i njurarna i relativt lika delar, eftersom effekten av minskad njurfunktion på läkemedlets kinetik då blir mindre (se Figur 3, s 1154). För läkemedel som huvudsakligen utsöndras oförändrade bör dosjustering ske i relation till den sänkta njurfunktionen (se avsnittet Njursjukdom, s 1152). Eftersom äldre patienter ofta behandlas med många läkemedel är det viktigt att ompröva läkemedelsbehandlingen med jämna mellanrum. Det är inte ovanligt att patienten har fått flera läkemedel på samma indikation, t ex hypertoni eller vissa psykiska problem. Det kan bero på att läkemedlen inte utprovats ett i taget, dvs dosen har inte titrerats med avseende på optimal effekt och säkerhet. En annan anledning att ompröva läkemedelsbehandlingen regelbundet är att den medicinska situationen kan förändras.

Sjukdomen kan progrediera, annan sjukdom och/eller annan behandling kan ha tillkommit liksom nya kontraindikationer eller t o m bortfall av indikation. Uppföljning av läkemedelsanvändningen bör ske regelbundet, t ex i form av en läkemedelsgenomgång. Den syftar till att optimera behandlingen med avseende på effekt och biverkningar, reducera antalet insatta läkemedel till ett minimum och förbättra kvaliteten i läkemedelsanvändningen med hjälp av Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer för läkemedelsbehandling hos äldre.

Könsskillnader

Kvinnor och män omsätter de flesta läkemedel på liknande sätt. Skillnaden i kroppsvikt gör dock att kvinnor vid samma dos får en genomsnittligt högre plasmakoncentration. Vissa könsskillnader i aktiviteten av en del CYP-enzym har observerats. Således är clearance av klozapin högre hos män än hos kvinnor, beroende på att CYP1A2-enzymet är mer aktivt hos män. Det visar sig i motsvarande skillnader i plasmakoncentrationer. CYP3A-enzymet är å andra sidan mer aktivt hos kvinnor än hos män, möjligen beroende på att det metaboliserar många steroidhormoner. Vilken betydelse detta har för omsättningen av alla de läkemedel som är substrat för CYP3A är f n oklart.

Även om farmakokinetiken av ett läkemedel skiljer sig mellan kvinnor och män behöver det inte innebära skillnader i dosering. Vi vet mycket lite om könsskillnader i farmakodynamiken av läkemedel, t ex på receptornivå.

Omgivningsfaktorer

Omgivningsfaktorer kan påverka läkemedelsomsättningen. Framför allt är det metabolismen som kan påverkas av vissa födoämnen, av luftföroreningar och av tobaksrök och alkohol. Vanligtvis sker en induktion av vissa isoenzymer. Teofyllin är ett exempel på läkemedel vars clearance så påtagligt förändras av rökning att olika doseringsrekommendationer finns till rökare och icke-rökare. Alkohol kan både inducera enzymer (vid långtidsanvändning) och hämma enzymer (akuta effekter av höga doser). Till födoämnen som inducerar enzymer hör grillad mat samt brysselkål.

Läkemedelsinteraktioner

En del läkemedel påverkar andra läkemedel utan konsekvenser för doseringen. Andra läkemedel är föremål för en interaktion, vilket kan kräva dosjustering av läkemedlet i fråga. Den potentiella kliniska risken är delvis avhängig av den terapeutiska bredden, där interaktionen är mer allvarlig om läkemedlet som påverkas har en snäv terapeutisk bredd, t ex digoxin.

Kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner ger endera en påverkan på koncentrationen av läkemedlet eller en direkt inverkan genom att förstärka en effekt eller biverkning (t ex antikolinerga biverkningar) eller genom att försvaga en effekt (t ex minskning av effekten av blodtryckssänkande läkemedel av samtidigt givet NSAID).

De vanligaste interaktionerna som påverkar koncentrationen sker i levern, endera genom metabolisk hämning (konkurrens om bindning till enzymerna) eller genom induktion (ökning av kapaciteten hos enzym-systemet). I båda fallen påverkas clearance, vilket ger förändring av jämviktskoncentrationen (se Faktaruta 2, s 1143). Ett färre antal interaktioner sker vid den aktiva utsöndringen i njurarna. Här blir resultatet oftast en minskad utsöndring med ökade blodkoncentrationer som följd. En interaktion i mag-tarmkanalen eller vid absorptionen leder oftast till sänkt biotillgänglighet.

Det är viktigt att känna till interaktioner, särskilt av typ C eller D. Typ C-interaktioner kan leda till ändrad effekt eller biverkningar men kan bemästras med individuell dosering och/eller plasmakoncentrationsbestämning, dvs kombinationen kan kräva dosanpassning. Typ D-interaktioner kan leda till allvarliga konsekvenser i form av svåra biverkningar, utebliven effekt eller i övrigt vara svåra att bemästra med individuell dosering, dvs kombinationen bör undvikas. I de fall interaktionen påverkar koncentrationen (typ C-interaktion), kan en dosjustering göras för att återställa den terapeutiskt lämpliga koncentrationen av läkemedlet som påverkas. I de fall två läkemedel interagerar på effektnivå kan det vara svårare att dosjustera för att åtgärda problemet.

Den tid det tar för en interaktion att utvecklas styrs av halveringstiden för det läke-

medel som påverkas. Om ett läkemedelsmetaboliserande enzym hämmas momentant tar det ändå 3–4 halveringstider innan läkemedlets nya jämviktskoncentration uppnås. För läkemedel med långa halveringstider kan det således röra sig om flera dagar innan effekten av interaktionen blir tydlig, vilket är ett observandum för den behandlande läkaren. Även för en induktion dröjer det ett antal dagar innan full effekt nås.

Antalet beskrivna läkemedelsinteraktioner ökar ju fler läkemedel vi får på marknaden. Dessutom finns problem med interaktioner mellan naturläkemedel (t ex johannesört) respektive födoämnen (t ex grapefrukt) och läkemedel. Problemet för läkaren är att hålla reda på alla dessa interaktioner. IT-teknik och datorstöd i forskrivningsögonblicket, se kapitlet IT-stöd vid läkemedelsförskrivning och Janus-systemet i Stockholms läns landsting (www.janusinfo.se) och SIL (Svensk informationsdatabas för läkemedel) kommer sannolikt att vara till god hjälp i framtiden. Apoteken kan också signalera om olämpliga kombinationer. I Tabell 4, s 1150, redovisas några läkemedelsgrupper som är vanligt förekommande i interaktionssammanhang och där läkaren bör vara särskilt uppmärksam på läkemedelsinteraktioner av typ C och D.

Psykologiska faktorer

I kontakten mellan läkare och patient överförs läkarens uppfattningar om läkemedlet och förväntningar på behandlingen till patienten. Det kan, liksom informationen patienten får på apoteket, påverka patientens medicineringsföljksamhet i positiv eller negativ riktning. Medicinens utseende, smak, färg, form, konsistens, tablettstorlek etc har också en inverkan på patientens acceptans av behandlingen. Erfarenheter och studier har visat att även doseringsintervallet har betydelse. Det är lättare att komma ihåg 1 tablett/dag än 1 tablett 2 eller flera gånger/dag. Även ett högt pris minskar benägenheten att hämta ut medicinen och genomföra behandlingen.

Tabell 4. Några kliniskt betydelsefulla interaktioner

ATC-grupp Läkemedel som påverkar	C 3/C 4 Kombinationen kan kräva dos- anpassning av följande läkemedel	D 3/D 4 Kombinationen bör undvikas pga påverkan på följande läkemedel
A02 antacida	B03 järn abs ↓ H03 levotyroxin abs ↓	J01 tetracykliner abs ↓↓ J01 fluorokinoloner (ofloxacin, cipro- floxacin m fl) abs ↓↓ J02 ketokonazol abs ↓↓
A02 omeprazol	J02 ketokonazol abs ↓ J02 flukonazol met ↓	B01 clopidogrel eff ↓
A02 sukralfat	H03 levotyroxin abs ↓	J01 fluorokinoloner (ciprofloxacin m fl) abs ↓↓
B03 tvåvärt järn	C09 kaptopril abs ↓ H03 tyroxin abs ↓	J01 fluorokinoloner abs ↓
C01 organiska nitrater		G04 sildenafil biv ↑
C03 spironolakton	C01 digoxin utsöndr ↓	kalium ökar risken för hyperkalemi
C03 bendroflumetiazid	N05 litium utsöndr ↓	
C03 hydroklortiazid	N05 litium utsöndr ↓	
C07 betablockare		C08 verapamil eff ↑
C08 verapamil	C01 digoxin utsöndr ↓	J01 erytromycin ökad risk för arytmier
C09 ACE-hämmare	Insulin och perorala antidiabetika eff ↑ N05 litium utsöndr ↓ C03 kaliumsparande diuretika, kalium: risk för hyperkalemi ↑	
G03 antikontceptio- nella medel	N04 selegilin konc ↑	
J01 penicilliner (vissa)	B01 warfarin eff ↓ L01 metotrexat elim ↓	
J01 fluorokinoloner (vissa)	L01 metotrexat elim ↓ B01 warfarin met ↓	
J01 erytromycin	B01 warfarin met ↓ C10 simvastatin met ↓ G04 sildenafil met ↓ L04 ciklosporin met ↓ N05 zopiklon met ↓	C08 felodipin met ↓ C08 verapamil met ↓ N03 karbamazepin met ↓
J01 klaritromycin	A10 glibenklamid met ↓ C10 simvastatin met ↓ L04 ciklosporin met ↓	C01 digoxin met ↓
J01 metronidazol		B01 warfarin met ↓
J02 ketokonazol	B01 warfarin met ↓ G04 sildenafil met ↓ H02 prednisolon och metylprednisolon met ↓ L04 ciklosporin met ↓ L04 takrolimus met ↓ L04 sirolimus met ↓, transp ↓ N06 venlafaxin met ↓↓	A07, R03 budesonid met ↓↓ N05 midazolam met ↓↓
J02 flukonazol	C10 fluvastatin met ↓ L04 takrolimus, ciklosporin met ↓ M01 celecoxib, parecoxib met ↓ N05 diazepam met ↓	N05 midazolam met ↓↓ B01 warfarin met ↓ A10 glibenklamid, glipizid met ↓

Tabell 4. forts. Några kliniskt betydelsefulla interaktioner

ATC-grupp Läkemedel som påverkar	C 3/C 4 Kombinationen kan kräva dos- anpassning av följande läkemedel	D 3/D 4 Kombinationen bör undvikas pga påverkan på följande läkemedel
J02 itrakonazol	C01 digoxin utsöndr ↓ H02 metylprednisolon met ↓ L04 takrolimus met ↓ N05 alprazolam met ↓ N05 zopiklon met ↓	C08 felodipin met ↓ C10 simvastatin met ↓↓ N05 midazolam met ↓↓ R03 budesonid met ↓↓
J04 rifampicin	C07 propranolol, metoprolol met ↑ C10 simvastatin met ↑ G03 antikonceptionella medel eff ↓ H02 glukokortikoider met ↑ J02 ketokonazol met ↑ J05 ritonavir met ↑ L04 ciklosporin, takrolimus, sirolimus met ↑ N02 morfin (oralt) met ↑ N05 zopiklon, zolpidem met ↑ B01 warfarin met ↑	C08 nifedipin abs ↓↓ pga met ↑ J01 klaritromycin met ↑↑ J02 itrakonazol met ↑↑ N05 midazolam met ↑↑ N05 diazepam met ↑↑
J05 ritonavir (proteashämmare)	C10 pravastatin (oklar mek) konc ↓ C10 simvastatin met ↓ H02 prednisolon met ↓ N05 alprazolam met ↓	G04 sildenafil met ↓↓
L04 ciklosporin	C08 felodipin konc ↑ C10 pravastatin konc ↑↑	
L04 takrolimus		L04 ciklosporin met ↓↓
M01 NSAID (vissa skillnader)	C03 tiazider och loop-diuretika eff ↓ C07 betablockerare eff ↓ C09 ACE-hämmare eff ↓ L04 ciklosporin njurbiv ↑ N06 SSRI-preparat blödningsrisk ↑	B01 warfarin eff ↑ B01 tiklopidin eff ↑ L01 metotrexat utsöndr ↓↓
M01 COX-2-hämmare	B01 warfarin eff ↑	
M04 allopurinol	L01 merkaptopurin met ↓ L04 azatioprin met ↓	
N02 dextropropoxifen	B01 warfarin eff ↑ N03 karbamazepin met ↓	N03 karbamazepin met ↓ N05 alprazolam met ↓ N06 moklobemid biv ↑
N02 tramadol		N06 moklobemid biv ↑ N06 fluoxetin, paroxetin, sertralin biv ↑
N03 karbamazepin	B01 warfarin met ↑ C08 felodipin met ↑ H02 glukokortikoider met ↑ J01 doxycyklin met ↑ J05 proteashämmare met ↑ N03 valproinsyra met ↑ N03 topiramat met ↑ N05 olanzapin met ↑ N06 TCA, SSRI met ↑	C08 felodipin met ↑ G03 levonorgestrel met ↑ G03 etinylöstradiol met ↑ N05 midazolam met ↑↑ N05 quetiapin met ↑↑
N03 valproinsyra	N06 tricykliska antidepressiva met ↓ N05 lorazepam met ↓	
N04 selegilin	N06 SSRI biv ↑	N06 moklobemid biv ↑
N05 neuroleptika (vissa skillnader)	N05 litium biv ↑ N06 flertal tricykliska antidepressiva met ↓ N06 flertal SSRI met ↓	

Tabell 4. forts. Några kliniskt betydelsefulla interaktioner

ATC-grupp Läkemedel som påverkar	C 3/C 4 Kombinationen kan kräva dos- anpassning av följande läkemedel	D 3/D 4 Kombinationen bör undvikas pga påverkan på följande läkemedel
N06 tricykliska anti- depressiva	M01 NSAID blödningsrisk ↑ N05 flertal neuroleptika met ↓	
N06 SSRI	N05 flertal neuroleptika met ↓ N06 flertal tricykliska antidepressiva met ↓ N05 litium risk för serotonergt syndrom ↑	
N06 klomipramin	M01 NSAID blödningsrisk ↑	moklobemid, tramadol risk för serotonergt syndrom ↑

abs = absorption (kan också beteckna biotillgänglighet)
biv = biverkningar
eff = effekt
elim = elimination (via njurar eller metabolism i levern)
konc = koncentration i plasma (orsak oklar)
met = metabolism
utsöndr = utsöndring i njuren eller gallan
transp = transport via aktiv efflux såsom P-glykoprotein
tub sekr = tubulär sekretion

Läkemedelsbehandling vid "risktillstånd"

Leversjukdom

Levern är kroppens viktigaste organ för metabolism av läkemedel och kroppsfrämmande substanser. Vid behandling av patienter med leversjukdom bör följande två frågor beaktas:

- Förändras läkemedlets effekter och/eller farmakokinetik t ex genom försämrad leverclearance eller lägre bindning till S-albumin (bildas i lägre utsträckning vid leversjukdom)?
- Kan läkemedlet vara skadligt för levern och förvärra leversjukdomen?

Generellt sett har levern en mycket stor reservkapacitet att metabolisera läkemedel, varför leverskadan måste vara uttalad innan en försämring ses. Vid levercirros med nedsatt protrombinsyntes, stigande bilirubin-koncentration och/eller fallande albumin-koncentration bör leverfunktionen beaktas vid behandling med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras i levern (se Tabell 2, s 1142).

När blodflödet till funktionella leverceller shuntas förbi dessa i eller utanför en cirrotisk lever minskar leverclearance av läkemedel med hög extraktionsgrad ($E > 0,7$). Ett försämrat blodflöde genom levern kan

då markant öka biotillgängligheten, effekten och biverkningsrisken. Resultatet av en sådan förändring har visats för t ex petidin, klometiazol, propranolol och verapamil.

För läkemedel som har låg extraktionsgrad ses påverkan mer som en förlängd halveringstid, men kan vid underhållsdosering ändå vara betydelsefull. Läkemedels clearance i levern kan således påverkas av leversjukdom, men den kliniska betydelsen varierar och beror på en rad faktorer som terapeutisk bredd, koncentrations-effekt-kurvans lutning etc.

Leversjukdom kan också förändra den farmakologiska effekten och biverkningarna av läkemedlet. Psykoaktiva läkemedel som morfin, klorpromazin, bensodiazepiner och barbiturater kan utlösa encefalopati och koma eller prekoma pga ändrad känslighet i hjärnan hos patienter med grav leversjukdom. Diuretikabehandling kan också utlösa encefalopati hos patienter med ödem och ascites baserat på cirros. Av bensodiazepinerna anses oxazepam vara säkrast, eftersom det saknar aktiva metaboliter. Hos kvinnor med kolestatisk leversjukdom bör p-piller undvikas, särskilt om de haft klåda under graviditet eller östrogenbehandling.

Njursjukdom

Vid njursjukdom och hög ålder gäller samma principer för läkemedelsdosering. Som

Samband mellan kreatininclearance, vikt och ålder

För män:

$$CL_{\text{krea}} \text{ (ml/min)} = \frac{1,23 \times (140 - \text{ålder}) \times \text{vikt i kg}}{\text{P/S-kreatinin i mikromol/L}}$$

För kvinnor:

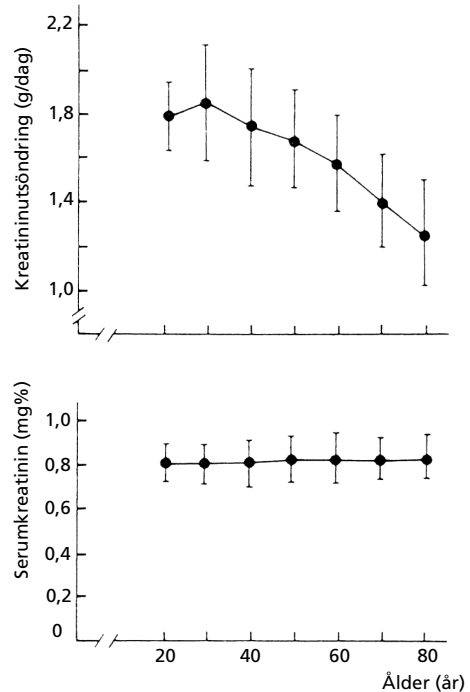
$$CL_{\text{krea}} \text{ (ml/min)} = \frac{1,04 \times (140 - \text{ålder}) \times \text{vikt i kg}}{\text{P/S-kreatinin i mikromol/L}}$$

mått på njurfunktionen kan kreatininclearance användas, utom då njurfunktionen är mycket låg (den glomerulära filtrations-hastigheten, GFR < 30 ml/minut). Det är välkänt att GFR minskar med ökande ålder; man säger generellt att kreatininclearance minskar med 1 ml/minut/år från 40-årsåldern. Njurfunktionsminskningen varierar dock betydligt mellan individer.

Kliniskt används ofta S-kreatinin som mått på njurfunktionen, men koncentrationen ökar inte linjärt med avtagande njurfunktion. Det bör observeras att en sänkt bildningshastighet av kreatinin från muskelnedbrytning vid normalt åldrande går parallellt med en minskning av njurfunktionen och att P/S-kreatinin därför förblir relativt konstant (se Figur 2). Det är viktigt att poängtera att för läkemedelsdosering är det clearance av kreatinin som anger behov av dosjustering och inte S-kreatinin. Kreatininclearance kan enkelt beräknas från S-kreatinin enligt Cockcroft och Gault (Faktaruta 5). Se även kapitlet Njursjukdomar, s 449, och www.fass.se sökordet kreatininclearance under Fakta för förskrivare.

Cystatin C i serum används i ökande utsträckning som markör för GFR eftersom det inte påverkas av muskelmassa, kön eller ålder. Cystatin C påverkas dock av kortisonbehandling och av vissa sjukdomar (tyreoidea-rubbningar och vissa hematologiska sjukdomar). Se även kapitlet Njursjukdomar, s 449.

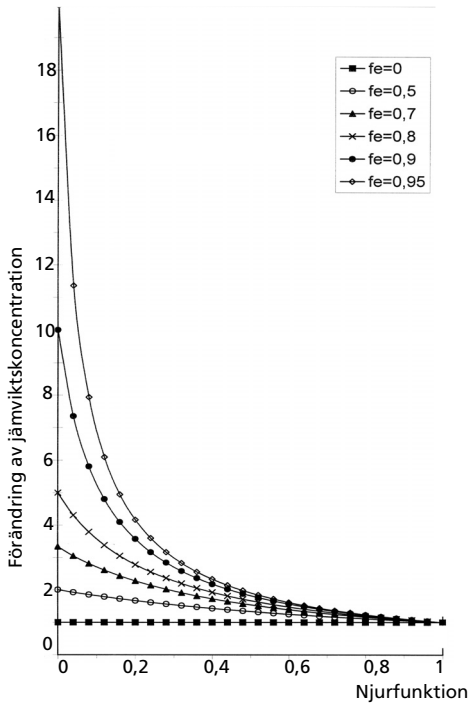
Generellt är läkemedel som utsöndras oförändrade till mer än 70% via njurarna aktuella för dosjustering vid nedsatt njurfunktion (se Tabell 2, s 1142). Behovet av dosjustering beror också på den terapeutiska bredden av läkemedlet i fråga. Digoxin, som utsöndras oförändrat till närmare 70%,



Figur 2. Relation mellan kreatininutsöndring respektive S-kreatinin (P-kreatinin) och ålder. Kreatininutsöndringen minskar med stigande ålder, både pga minskad kreatininproduktion och minskad utsöndringsförmåga i njurarna. Kreatininclearance är relaterad till utsöndringsförmågan. Den resulterande koncentrationen av kreatinin i blod blir konstant, jämför Faktaruta 2, s 1143. (Efter MB Mayersohn i Applied Pharmacokinetics, 3rd Ed, Evans, Schentag and Jusko, Applied Therapeutics Inc., Vancouver, WA, 1992; med tillåtelse från förlaget.)

behöver dosjusteras redan vid måttligt nedsatt njurfunktion, medan fenoximetylpenicillin, trots ca 95-procentig utsöndring i oförändrad form, inte behöver dosjusteras förrän vid gravt nedsatt njurfunktion eftersom dess terapeutiska bredd är stor.

Hur stor dosjustering som behövs framgår i de flesta fall av Fass-texten. Om ingen dosjustering görs ökar jämviktskoncentrationen med sjunkande njurfunktion, beroende på hur mycket som utsöndras oförändrat enligt Figur 3, s 1154.



Figur 3. Illustration av den relativa ökningen av jämviktskoncentrationen av läkemedel om normaldosering bibehålls trots sänkt njurfunktion; fe anger den fraktion av läkemedlet som utsöndras oförändrad via njurarna hos en person med normal njurfunktion (jämför Tabell 2, s 1142, vad gäller konkreta exempel).

Graviditet

Behandling av en gravid kvinna med läkemedel utgör en unik klinisk situation eftersom inte bara kvinnan behandlas utan indirekt även fostret. Placantan är permeabel för de flesta läkemedel. I den mån den fungerar som en ”barriär” är mekanismen oklar, men involverar sannolikt aktiva transport-system såsom P-glykoprotein. Läkemedelskonsumtionen är högre hos gravida än hos icke gravida kvinnor. Då läkemedel sätts in till gravida kvinnor bör behandlingens nytta för modern vara noga avvägd mot de potentiella riskerna för fostret.

För att förstå riskerna med läkemedelsbehandling under graviditet är det viktigt att känna den gravida kvinnans läkemedelskinetik, som ofta skiljer sig från den icke

gravida kvinnans, passagen av läkemedlet till fostret samt omsättningen och effekterna av läkemedlet i fostret. Dessa frågor har ständig aktualitet och diskussionen idag gäller inte bara läkemedel, utan även kemiska substanser i miljön.

Under graviditeten ökar elimineringen av de flesta läkemedel, t ex fenytoin och metoprolol. Vid behandling av gravida uppnås därför lägre plasmakoncentrationer än hos icke gravida kvinnor. Mycket tyder på att detta beror på en ökad läkemedelsmetabolism. I många fall kan låga plasmakoncentrationer av läkemedel också orsakas av en bristande ordinationsföljsamhet pga den utbredda rädslan för fosterskador och debatten om detta. Vissa läkemedel som utsöndras renalt elimineras också snabbare under graviditet. Terapin bör där så är motiverat kontrolleras med plasmakoncentrationsbestämningar men man kan inte ta för givet att dosen ska höjas om jämviktskoncentrationen sjunker. Den gravida kvinnans känslighet för läkemedlet kan vara förhöjd, vilket visats för t ex betablockerare.

En eventuell fosterskadas typ och grad beror förutom på läkemedelsexponeringen på embryots eller fostrets utvecklingsstadium. Under den *embryonala* perioden är fostret som mest känsligt för teratogena läkemedel. Exempel på läkemedel med ökad risk för morfologisk teratogen effekt är antiepileptika, folsyraantagonister m fl cytostatika, gestagener – androgener, ¹³¹jod, litium, retinoider, warfarin och östrogener. Vissa anti-epileptika, däribland fenytoin, kan orsaka folsyrabrist som också kan drabba fostret. Låga nivåer av folsyra hos gravida kvinnor med epilepsibehandling anses vara en riskfaktor för uppkomsten av missbildningar, t ex neuralrörsdefekt. Profylaktisk tillförsel av folsyra rekommenderas därför till sådana kvinnor inför graviditet.

Även under den nästkommande *fetala* perioden kan fostret påverkas negativt av läkemedel. ”Osynliga” fosterskador av funktionell fysiologisk-biokemisk natur kan utgöra ett lika stort medicinskt och socialt problem som de morfologiska ”klassiska” missbildningarna. Således kan psykofarmaka, av typen fentiaziner och tricykliska antidepressiva, ingripa i monoaminomsättningen i CNS och störa den normala fosterutvecklingen.

Läkemedel och graviditet – slutsatser

- All läkemedelsbehandling av gravida kvinnor är förenad med en viss, men oftast försumbar, risk för fosterskador. Risken är minst för väl beprövade och länge använda läkemedel, som därför bör användas i första hand.
- Nya läkemedel, speciellt de med begränsad användning, bör om möjligt undvikas, eftersom inga prekliniska djurtester kan utesluta risker för det mänskliga fostret.
- Fass-texterna innehåller information om användningen av specifika läkemedel under graviditet.

Frågor om risken för fosterskada blir ofta aktuella när kvinnan de facto har behandlats med läkemedel under graviditeten. Ytterst sällan leder riskbedömningen till ett abortingrepp. Ändå är det önskvärt att man alltid beaktar riskerna vid insättande av läkemedel till kvinnor i fertil ålder. Vid osäkerhet: Läs i Fass eller kontakta den regionala Läkemedelsinformationscentralen vid något av universitetssjukhusen (se adresser för biverkningsrapporter i Fass).

Amning

Amning har stora medicinska och psykologiska fördelar och bör om möjligt upprätthållas även under läkemedelsbehandling. Många faktorer har betydelse för passagen av läkemedel till bröstmjölken. För att bedöma risken för barnet att exponeras för en farmakologiskt aktiv (eller toxisk) dos måste man ta hänsyn till:

- dosen via modersmjölken
- barnets upptag av och förmåga att eliminera läkemedlet
- dos (koncentrations)-effektsambandet hos barnet.

Den sk mjölk/blod-koncentrationskvoten ("M/B-kvoten") anges ofta i litteraturen. För att minimera exponeringen av barnet och riskerna för läkemedelseffekter och biverkningar rekommenderas ibland amning i slutet av dosintervallet då mjölkkoncentrationen för många läkemedel är som lägst.

M/B-kvoten ger i sig själv ingen information om hur mycket barnet får i sig via mjölken, utan måste relateras till läkemedlets

Tabell 5. Exempel på läkemedel som går över i bröstmjolk i sådan mängd att amning inte bör ske, såvida barnet inte kan övervakas noga (se text).^a

Läkemedel	"Barnets dos i %" (genomsnittlig/maximal) ^b
Atenolol	8/19
Diazepam	5/12
Teofyllin	10/–
Tinidazol	4/10
Metronidazol	12/24
Sotalol	22/42
Litium	54/80
Etosuximid	64/99
Fenobarbital	43–94/297

a. Uppgifter från Drugs and Human Lactation. Bennet PN, red., 2:a upplagan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

b. Barnets "dos" uttryckt i procent av moderns dos räknat per kg kroppsvikt (genomsnittlig/maximal).

distributionsvolym. Ju mindre distributionsvolym och ju högre M/B-kvot, desto större andel av moderns läkemedelsmängd i kroppen får barnet i sig via bröstmjölken.

Upptag och eliminering av läkemedlet hos det ammade barnet har betydelse för risken att påverkas. Samma gäller sambandet mellan läkemedelskoncentration och effekt hos barn. Beteendeundersökningar på nyfödda djur kan ge oss uppslag om vilka typer av effekter som kan drabba den nyfödde. Djurexperimentella data har t ex visat att neuroleptikaexponering via bröstmjölken kan ge inlärningsproblem senare i livet. Inget motsäger att sådana effekter kan uppstå även hos människa.

Vissa läkemedelsgrupper är självklart kontraindicerade vid amning, t ex cytostatika och radiofarmaka. Många vill också hänföra psykofarmaka till denna kategori. Neuroleptika och andra läkemedel som ingriper i neuronala funktioner bör användas med stor återhållsamhet. I en valsituation med en mycket viktig läkemedelsbehandling kan naturligtvis amningen läggas ned.

I de flesta fall kan man anta att barnet inte blir negativt påverkat av amningen om den relativa dosen av läkemedlet är mindre än 10% av moderns. Endast ett fåtal läkemedel överskrider denna gräns (se Tabell 5).

Läkemedel och amning – slutsatser

- Grundregeln är att noggrant väga indikationen för behandlingen mot riskerna för barnet.
- En hög mjölk-/blodkoncentrationskvot tillsammans med en liten fördelningsvolym av läkemedlet ger en hög relativ "dos" till det ammade barnet.
- Om uppgifter om läkemedlet saknas och behandlingen är viktig samtidigt som amningen är angelägen, kan man ändå ofta genomföra behandlingen om man gör en noggrann uppföljning av barnet.
- Hjälp med konsultation och analys av läkemedel i blod och mjölk erhålls från kliniskt farmakologiska avdelningar vid universitetssjukhusen.
- Fass-texterna innehåller information om de specifika läkemedlens användning vid amning.

Beträffande graviditet och amning, se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, s 483, och www.janusinfo.se.

Referenser

För vidare läsning

1. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editors. 12th ed. McGraw-Hill Incorporated; 2011. ISBN 0071624422.
 2. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. I: Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Sumner J. Yaffe. red.8:e uppl. 2008. ISBN13: 9780781778763.
-
-