

· 讲 座 ·

老年多器官疾病的合理用药

余毅 谢福安

老年人由于各种器官功能逐渐衰竭,对药物的吸收、排泄、代谢分布及作用与青壮年截然不同,同时,老年人又往往存在多器官疾病,用药种类较多,药物不良反应也较青壮年多 2~3 倍。因此,老年多器官疾病的合理用药问题就显得特别重要。

1 老年人药代动力学的变化

1.1 药物的吸收 老年人胃肠道黏膜细胞数量减少,胃酸分泌降低,胃排空减慢,肠道动脉硬化使血运减少和血流减慢,都会影响口服药物的吸收而降低其疗效。胃酸减少和胃内容物 pH 值升高使药片的崩解延缓,也使药物的解离度与脂溶性发生变化,从而影响吸收。老年人局部血液循环较差,皮下及肌肉注射的药物吸收减慢,因此,急症老年患者宜采用静脉给药。

1.2 药物的分布 影响老年人药物分布的原因主要是机体成分的变化和血浆蛋白的改变。随着年龄的增长,体内水分和肌肉组织逐渐减少,而脂肪所占比例相对增加,70 岁老人的脂肪比 30 岁者多 30%,分布在非脂肪的水溶性间隙的药物在老年人中浓度较高,而贮存在脂肪中的脂溶性药物效应延长,如巴比妥、地西泮等可能在脂肪组织内蓄积,产生持久作用。老年人血浆蛋白随年龄的增加而降低,因而蛋白结合药物减少,具有药理活性的非结合部分药物浓度相对增加,因此,老年人用药剂量和次数均应低于青壮年。

1.3 药物的代谢 药物代谢主要在肝脏内进行,随着年龄的增长,肝细胞数减少,肝脏重量减轻、肝血流量减少。许多药物经肝脏微粒体细胞色素 P450 酶系统氧化、还原或水解。实验证明,肝脏微粒体细胞色素 P450 酶的生成与活性随年龄的增加而降低,因而氨基比林、保泰松、苯妥英钠、巴比妥、眠而通等药物在血液及组织中的浓度增加,半衰期延长。很多因素可影响肝代谢,如营养状况、环境因素、病理状态、遗传因素和合并用药等,因此老年人用药方案

必须个体化。

1.4 药物的排泄 大多数药物及其代谢产物经肾脏排泄。老年人肾脏的肾单位随年龄的增加而减少,肾小球滤过率和肾血流量均降低,因而使药物的排泄受到限制,如青霉素、头孢噻吩、氨基糖苷类、地高辛等半衰期延长,庆大霉素、青霉素的半衰期在老年人可延长一倍,苯巴比妥和地高辛也延长约一半。因此,老年人在用从肾脏排泄的药物时,应减少用量或延长给药间隔时间^[1]。

2 老年人药效动力学的变化

药物进入体内后,药效的大小除与所用药物的剂量、药物浓度等有关外,也与个体对药物的敏感性有关。应用抗凝血药时,发生出血性并发症的危险性增加,可能与老年人血管发生退行性病变,凝血因子的合成不足和受体对药物的敏感性增加有关。应用利尿药、交感神经阻断药和亚硝酸类、吩噻嗪类、三环类抗抑郁药时,发生直立性低血压的反应比青年人更明显,这与老年人压力感受器、心脏和有关植物神经系统反应障碍、静脉张力和外周血管阻力增加有关。

3 老年人多器官疾病的用药原则

3.1 老年人的用药特点

3.1.1 用药品种多、疗程长、不良反应发生率高 老年人疾病特点之一就是多器官疾病,且常呈慢性重症,使老年人用药机会和种类明显增多,疗程亦延长。合并用药的机会多,必然出现药物的相互作用增加,不良反应发生率随之增多。有报道同时接受 5 种以下药物的不良反应发生率仅为 4.2%,而 6~10 种药物不良反应发生率则为 10%,11~15 种时提高到 28%。老年人因服用多种药物,有时不易鉴别是药物的毒性作用,还是固有疾病症状的加重,常导致治疗上的困难。

3.1.2 个体差异性大、顺应性差 老年人健康状况各不相同,实际年龄不一定和生理年龄相一致,目前还缺乏按生理年龄分组的标准,用药也不可能像婴儿那样有各种年龄或体重折算用药剂量的公式,因此必须从老年人的生理、心理、病理、药理等方面的

收稿日期 2003-01-06

作者单位:350025 福州市,南京军区福州总医院

作者简介:余毅,男,1965 年 6 月生,湖南省长沙市人,副主任医师。

Tel:0591-2859764

具体特点进行个体化的综合考虑。由于记忆力减退、精神错乱、定向力和视力障碍、识别能力变化均可导致医疗顺应性下降^[2]。据统计,老年患者用药的顺应性平均为 59%。不能严格按照医嘱用药,不仅会影响药物的疗效,也影响医生对新药或不同用药方法的正确评价。因此,应加强对老年人用药的监管和对患者遵从医嘱用药的宣教,以保证药物治疗的有效性和最大限度地减少药物的不良反应。

3.2 老年人的用药原则

3.2.1 严格掌握用药指征 用药目的是为了治疗及预防疾病,使用得当可以治疗疾病,使用不当反可致病。老年人由于生理过程衰老,经常多种病理变化并存,往往病情复杂多变,若药物使用不当反可促使病情恶化,甚至无法挽救。老年人用药一定要掌握“少而精”的原则,选择药物时要考虑到既往疾病及各器官的功能情况,对有些病症可以不用药物治疗的就不用药物。如老年人失眠可以通过减少晚间紧张的脑力劳动,节制烟、酒和茶而收到良好效果;老年妇女绝经后骨质疏松症首先可通过适当增加运动以增加骨密度,从而改善病情;情绪抑郁通过劝慰、心理指导治疗,可能效果比用药更好。为改善药物的临床应用和避免药物的副作用,药师参与对临床医师用药的评价和政府部门对药物的宏观监管也是非常必要的^[3]。有作者采用北京市 22 家医院“处方分析”课题组门诊处方数据库,对老年患者与总体患者的用药现状进行了统计分析和比较研究。结果表明,北京市老年患者就诊处方占同期调查的不同年龄人群总处方数的比例为 19.9%,每张处方平均品种数 2.71 种,老年患者每百例次使用针剂比例为 18.4%,老年用药以心血管类、维生素类用药等为主,降压药日用药量偏大。北京市老年患者就诊率、用药平均品种数、使用针剂比例、日用药量均较高,因此强调严格掌握用药指征,以避免药物毒副作用^[4]。

3.3.2 掌握最佳用药剂量,给药方案应个体化 老年人对药物耐受能力降低,个体差异增大,半衰期延长,原则上用药剂量宜小,间隔宜长,一般情况下,65~80 岁用成人量的 3/4~4/5,80 岁以上只需用成人量的 1/2 即可。对治疗指数小、毒性大的药物;具有非线性动力学特征的药物,如苯妥英钠、阿司匹林等;心、肝、肾疾病患者,多种药物联合应用时;均应进行治疗药物浓度的监测。必须熟悉主要由肝脏代谢的药物,如安定、奎尼丁、茶碱、苯妥英钠、巴比妥类等;必须清楚何种药物主要由肾脏排泄,当肾功能减退时应对药物作必要的调整,如地高辛、庆大霉

素、氨酰心安、头孢菌素、西咪替丁、卡托普利和别嘌呤醇等。

3.3.3 恰当联合用药,长期用药应定期随访 老年人往往患有多器官疾病,联合用药应保持警惕。对某种疾病用一种药物有效,就不要用两种药物,以免发生不必要的相互作用,在心血管疾病及肾功能不全时尤应注意。药源性疾病往往是由于用药时间过长或剂量过大所致,当病情好转或达到疗程时应及时停药或减量,治疗无效则应及时更换。长期用药应定期随访,发现不良反应及早处理,应用对骨髓、肝和肾有损害的药物时,还应定期做相关检验以便早期发现毒性反应。

4 老年人常用药物的不良反应及合理用药

4.1 老年人心血管疾病的合理用药 心血管疾病药物是老年人最常见的用药,有人观察 100 例老年心血管病患者的用药情况及药物不良反应,其心血管病药物不良反应总发生率为 14%,地高辛为 13%、硝苯地平为 11%、维拉帕米为 25%、莫雷西嗪为 20%、消心痛为 9.2%、 β 受体阻滞剂为 7.6%、利尿剂为 5.8%^[5]。 β 受体阻滞剂与血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)合用,对于左室收缩功能不全的患者是非常有益的,可明显降低心衰患者的病死率,但在应用时应从小剂量开始,并需注意其副作用。洋地黄制剂是治疗心衰的重要药物,但常有蓄积过量的危险,其半衰期在年轻人为 51 h,80 岁以上老人则为 73 h。有资料表明,在所有地高辛中毒患者中,80%都是 60 岁以上的老年人,故其用量应为成年人的 50%或更少,有条件最好监测血药浓度。有学者对 603 例平均年龄为 79 岁的老年心脏病患者应用地高辛情况进行了调查,其中 376 例(62%)出院时仍继续服用地高辛,18%的患者尽管无临床应用地高辛的指征,但仍在服用地高辛。他们认为,老年心衰患者应常规作心电图和超声心动图检查,对于无左室收缩功能不全或慢性房颤的患者不应给予或继续应用地高辛治疗^[6]。

在应用抗高血压药物时,应注意体位性低血压和对中枢神经的抑制作用,老年人尤其对血管扩张剂更为敏感,如哌唑嗪为 α_1 受体抑制剂,容易引起低血压,ACEI 若与利尿剂合用,机体血容量减少,更易出现低血压。老年人在选用降压药时,应选用作用较缓和的药物,以免低血压诱发心绞痛和脑血栓形成。

有作者用文献计量学方法对 1995~2000 年国内公开报道的 646 例药源性心血管疾病的病例进行分析,结

果表明药源性心血管疾病以老年人多见,其中心律失常高达 59.8%。诱发的药物涉及 155 种,其中心血管系统用药为最多,占 37.2% (240/646),品种以普罗帕酮引起的最多(75 例)。致死病例 35 例,占 5.4%,致死药物也以心血管系统用药居首位^[7]。

4.2 老年人降糖药物的合理应用 老年人糖尿病较为常见,临床上常使用口服降糖药治疗。口服降糖药容易引起低血糖,严重的低血糖易引起中枢神经系统症状,临床上常误诊为脑血管硬化而延误治疗。常用的口服降糖药有双胍类和磺脲类,老年糖尿病伴心、肺、肝、肾疾患以及重度感染、缺氧时都不宜使用双胍类药物,以防高乳酸血症性酸中毒的发生,因其发生后病死率高达 50%。应注意口服降糖药与其他药物的拮抗作用,如双香豆素类抗凝血药、消炎痛、丙磺舒、水杨酸类,有增强磺脲类药物的降糖作用,联合应用时应注意避免低血糖反应。又如 β 受体抑制剂普萘洛尔可以加重磺脲类药物的低血糖反应,又会掩盖低血糖的临床症状,使之不易被察觉。有人应用成本-效果分析方法,对老年人糖尿病临床常用的治疗方案进行回顾性评价,结果表明对病程长的老年非胰岛素依赖型糖尿病,单用胰岛素是最为合理的治疗方案。

4.3 老年人抗生素的合理应用 老年人由于肾功能减退,经过肾脏排泄药物的时间延长,血药浓度增高,蓄积中毒的机会增加,肝功能减低时药物在体内代谢减慢,具有肾毒性的抗生素,如氨基甙类、第一代头孢菌素类最好不用,如病情确实需要使用,也应减少剂量或延长给药时间。应注意长期应用抗生素易合并真菌感染、多重感染,从而导致病死率增加。

有人采用回顾性调查,对因感染性疾病死亡的老年住院患者 608 例进行分析,显示老年感染性疾病的抗菌药物以头孢类、青霉素类和喹诺酮类为主,分别占同期全部抗菌药物的 21%、16% 和 10%;万古霉素的应用呈上升趋势,这与耐甲氧西林的金葡萄球菌在医院感染中发病例次明显上升有直接关系;老年死亡病例中真菌感染比例占 53.2%,在院内感染病例中抗真菌药物名列第 3,占 10.6%^[8]。

4.4 老年人解热镇痛药物的合理应用 由于老年患者发热疼痛的原因比较复杂,有时可能是重病初起引起的,在病因尚未查明时就使用解热镇痛药,虽然发热或疼痛可以暂时缓解,但很容易掩盖主要病症,不利于及时诊断,以致延误治疗。使用解热镇痛药后会大量出汗,体温迅速下降而出现虚脱。某些解热镇痛药有时会造成老年患者眩晕、精神障

碍和腹泻、胃肠道出血等胃肠道反应。解热镇痛药的滥用还会引起药源性疾病,如复方阿司匹林中含非那西汀,长期大量服用可引起间质性肾炎、肾乳头坏死和急性肾功能衰竭等^[9]。

4.5 老年人中枢神经系统药物的合理应用 老年人的失眠发生率大约是青年人的 3 倍,常需使用镇静催眠药。由于老年人对中枢抑制药的易感性,极易产生耐药性,经常变换使用安眠镇静药可减少老年人的耐药性,保持药物的疗效。镇静催眠药对呼吸中枢有一定抑制作用,对慢性呼吸系统疾病患者,用之不慎会加重缺氧,应尽量少用。对于运动机能亢进的老年精神性病性抑郁症患者,宜用奋乃静,但与传统的精神安定剂去甲替林合用,虽其耐受性良好,但并未明显改善疗效,因此建议对老年患者,采用镇静作用较强的三环类抗抑郁药,不宜与去甲替林合用,以免增加其副作用,并仍需警惕三环类抗抑郁药抗胆碱的副作用。

4.6 老年人维生素类药物的合理应用 老年人由于年龄增长,胃肠道吸收功能减退,摄入营养不足,或由于某些慢性消耗性疾病,往往导致维生素的缺乏,及时补充维生素是十分必要的。但长期大量滥用维生素,影响机体正常功能,甚至可能造成中毒。如维生素 C 长期大量应用可引起胃酸增多,胃液返流,泌尿系结石,深静脉血栓形成等,而且与众多药物合用还可降低其效应,如与磺胺类药物合用,可使尿内出现结晶,对肾脏有一定毒性,与红霉素合用则可降低红霉素的疗效。维生素 E 具有抗氧化作用,可对抗自由基,抑制细胞脂褐素的生成,可能有抗衰老的作用。但长期大量应用可引起血小板聚集、血栓形成、甚至肺栓塞。维生素 A 多用于老年人夜盲症、皮肤干燥等,但大量维生素 A 可加速老年人骨质疏松和毛发干燥等慢性中毒症状。

有人对药物不良反应监测期间所发生的 46 例老年死亡病例进行用药相关分析。由药物不良反应小组讨论和 Naranjo 表评分确定为药物不良反应后,将死亡时伴发严重药物不良反应的病例定为与用药拟相关的死亡。结果显示 46 例死亡病例中,有 27 例共发生 43 次药物不良反应 (27/46, 58.7%), 其中 11 例为与用药拟相关的死亡 (11/46, 23.91%), 主要为抗菌药物所致的肝、肾功能严重损害和不可控制的二重感染,以及地高辛中毒导致的严重心律失常等。其中抗生素药物的不良反应发生率与用药种数呈正相关,而地高辛中毒与患者的肾功能降低以及合并用药有关^[10]。

总之,老年人比一般人群使用更多的药物,且常是混合使用,因而面临着发生更多不良反应的危险。因此,开具处方时,应复习患者的用药史,注意老年人个体差异、疾病特点,选用药物时应权衡利弊,注意药代动力学、药效动力学和老年人的用药特点,切记药物在老年人中的不良反应更常见,也更严重,应尽量将药物不良反应减少到最低限度,以发挥药物应有的作用,从而达到预期的效果。

参考文献

- 1 Rainfray M, Richard-Harston S, Salles-Montaudon N, et al. Effects of aging on kidney function and implications for medical practice. *Presse Med*, 2000, 29: 1373-1378.
- 2 Mowerson LA. Helping patients with vision impairment adhere to a medication regime. *J Gerontol Nurs*, 2002, 28: 15-18.
- 3 Harjivan C, Lyles A. Improved medication use in long-term care: building on the consultant pharmacist's drug regimen review. *Am J Manag Care*, 2002, 8: 318-326.
- 4 陈莲珍,王育琴,金岩,等.北京市老年处方用药现状调查. *中华流行病学杂志*, 2001, 22: 414-417.
- 5 胡中慧.老年人高血压病的合理用药. *人民军医*, 2000, 43: 474-475.
- 6 Ahmed A, Allman RM, DeLong JF. Inappropriate use of digoxin in older hospitalized heart failure patients. *J Gerontol*, 2002, 57: M138-M143.
- 7 左笑丛,刘世坤,田红剑,等.646例药源性心血管疾病的文献分析. *中国药房*, 2001, 12: 743-745.
- 8 王育琴,王力红,王淑洁,等.608例老年感染性疾病死亡病例抗菌药物利用研究. *中国药理学杂志*, 2000, 35: 204-207.
- 9 Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*, 2000, 151: 488-496.
- 10 庄婉俐,耿晓芳,杜勇,等.46例老年死亡与用药的相关分析. *中国临床药理学杂志*, 1999, 8: 39-42.

· 经验交流 ·

老年急性白血病患者院内感染分析

付美兰 王蕾 郭新红

老年急性白血病患者机体免疫功能严重低下,是院内感染的易感人群。为提高老年急性白血病患者院内感染的防治水平,对老年急性白血病患者院内感染进行分析,以便采取针对性措施。

1 资料和方法

收集 1999 年 1 月至 2002 年 12 月住我院血液科病房,年龄 ≥ 60 岁的老年急性白血病患者,符合国内急性白血病诊断标准,并符合院内感染诊断标准者。药物敏感试验采用 K-B 法纸片药敏试验。

2 结果

2.1 一般情况 共收治 ≥ 60 岁老年急性白血病患者 123 例,92 例发生院内感染,感染率为 74.7%,其中男性 61 例,女性 31 例。年龄 60~83 岁,平均 65.1 岁,合并糖尿病、高血压等其他疾病者 52 例,占 55.4%。

2.2 感染发生部位 92 例中有呼吸系统感染 52 例,感染率 56.5%,口腔感染 13 例,消化道感染 8 例。其他感染包括败血症、肛周、泌尿道、皮肤及混合感染共 19 例。

2.3 病原菌检出 共检出 53 株病原菌,其中 G⁻ 菌 37 株, G⁺ 菌 10 株,真菌 6 株。

2.4 药物敏感性试验 本组 G⁻ 菌对第三代头孢菌素和氨基糖甙类抗生素敏感,对环丙沙星半数以上耐药。G⁺ 菌大多数对头孢菌素类和去甲万古霉素等抗生素敏感;真菌对三唑类抗真菌药物敏感。

2.5 疗效和预后 92 例院内感染的患者,经抗生素和(或)粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗有效 61 例(66%),发生院内感染死亡者 28 例(30.4%),3 例患者因病情恶化或经济原因自动出院。

3 讨论

3.1 老年急性白血病患者院内感染率高 老年人机体免疫功能减退,老年急性白血病患者免疫功能更进一步减退,加之有糖尿病等疾病,更易发生院内感染。本组患者院内感染率达 74.7%,明显高于张铮报道的院内感染率(9.1%)。呼吸系统感染为老年急性白血病患者院内感染最常见的疾病。

3.2 老年急性白血病患者院内感染的防治 (1)老年急性白血病患者在住院期间应注意个人卫生,有条件者最好住隔离病房,口服肠道微生态制剂;(2)如有感染征象,及时留取标本做病原菌检查及药敏试验,并应早期使用广谱抗生素,如发生真菌感染则应静脉使用抗真菌药物;(3)在化疗结束后或白细胞低于 $1.0 \times 10^9/L$ 时保护性应用 G-CSF;(4)加强支持治疗,如成分输血,让患者安全渡过骨髓抑制期,有效预防和控制院内感染是提高老年急性白血病患者缓解率的至关重要因素之一。

收稿日期:2003-04-03

作者单位:830054 乌鲁木齐市,新疆医科大学第一附属医院血液科

作者简介:付美兰,女,1961 年 4 月生,新疆维吾尔自治区塔城市人,

副主任医师,副教授。Tel:0991-4362716