• 老年人合理用药 •

谈老年人合理用药

钟 远

【关键词】 老年人;药理学;合理化

【中图分类号】 R978

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)02-04

在社会老龄化所带来的诸多问题中,老年人用药不合理现象已成为当今较为多见而突出的问题。英国报道,1993—2003年统计发现, ≥ 60 岁人口占整个人口的1/5,而他们所接受的处方占总处方的59%;他们的医疗支出占全国总医疗支出的半数以上^[1]。由于老年人往往多种疾病或代谢异常并存,再加上处方不合理等多种原因,其服药种类偏多。国内报道,同时使用3种药物在老年患者中占50%,服用4~6种药物占25%^[2]。药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)的发生率也随年龄增高而增高。50~60岁患者的ADR发生率为14.4%;61~70岁为15.7%;71~80岁为18.3%;80岁以上为24.0%^[3]。据有关资料评估,中国每年约有5000万人住院,其中至少250万人(20%)是因ADR住院,50万人是严重的ADR,每年死亡约19万人^[4]。药源性死亡约占住院死亡人数的25.0%^[3]。同时由药物相互作用导致ADR的几率也增加。据统计,合用5种药物ADR发生率为4.2%;合用6~7种药物者为7.4%;合用11~15种药物者为24.2%;合用16~20种药物者为40.0%;合用21种药物以上者为45%^[5]。老年患者的ADR明显高于其他年龄组,平均为22.2%,较青壮年高2~3倍^[6]。可见,老年人在病理生理等诸多方面均有其特殊性,合理用药问题值得引起高度的关注。

1 老年人药代动力学的变化特点

1.1 药物的吸收

1.1.1 胃酸缺乏及pH升高的影响 老年人胃壁细胞功能减退、胃酸分泌减少,胃内容物pH升高,有些老年人胃液接近中性,女性的胃液胃酸变化尤为明显。药物的吸收通常为被动吸收,吸收量取决于药物的浓度梯度和油水分布系数,胃液pH升高,直接影响酸性和碱性药物的解离度、脂溶性,从而影响药物的吸收。如苯巴比妥、地高辛的吸收速率因胃液pH值升高而减少,造成起效慢。

1.1.2 胃排空速度的影响 无论是酸性或碱性药物,大多数是由小肠吸收,但老年人的胃排空速度减慢,致使口服药物进入小肠的时间延迟,导致吸收速率和血药峰浓度下降,而吸收半衰期和血药浓度达峰时间推迟,影响药效的发挥。

1.1.3 胃肠活动程度和吸收面积的影响 老年人的胃肠运动减慢,再伴有胆汁和肠道消化酶的减少,患者的便秘、腹泻或应用泻药等均可直接影响药物的吸收。胃肠道吸收面积和吸收细胞亦可能减少,功能下降。

1.1.4 胃肠及肝血流的影响 老年人心输出量的减少造成胃肠道及肝血流较正常成人减少40%~50%,若伴有心功能不全,则对地高辛、奎尼丁、普鲁卡因胺和氢氯噻嗪的吸收显著减少。但老年人口服普萘洛尔,其血药浓度反较青年人高,这是因肝血流减少,首过效应减弱,造成消除减慢,并非吸收增加。因此,应注意老年人服用普萘洛尔后血药浓度升高引起的不良反应。

1.2 药物的分布 老年人机体组成成分、血浆蛋白结合率、组织器官的血液循环、体液pH值、组织器官与药物的亲和力等都有不同程度的变化,从而影响药物在体内的分布,对各类药物影响的情况亦不相同。机体的组成成分是影响药物分布的重要因素之一,75岁的老年人较40岁的青年人体内水分绝对量或相对量下降10%~11%(主要是细胞内液的减少);体内脂肪随年龄增长而增加,如老年男性脂肪组织从占体重的18%增至36%,女性则从33%增至48%;而非脂肪组织(如骨骼肌、肝、脑、肾)则逐渐减少。这样导致了各种药物因在机体脂肪和水中溶解度的不同而影响其组织分布。因此,65岁以上的老年人对乙醇、百服宁、氨基比林、杜冷丁等水溶性药物分布容积较小,血药浓度较高,约比59岁以下者高70%。相反,脂溶性较大的药物,如地西泮、硝基地西泮、利多卡因等药物在老年人组织中分布较多,且有性别依赖性,男性大于女性,药物作用

持久。老年人血浆白蛋白减少,因而使与蛋白结合率高的药物游离型增加,表观分布容积增加,药物作用增强,甚至可出现毒性反应。如与蛋白高结合率的抗凝血药华法林,若老年人使用成人剂量,可因血浆游离药物增多而引起出血的危险。吗啡在老年人的血浆蛋白结合率较低,这是阿片类药物对老年人镇痛效果较好的原因之一。老年人经常同时应用两种或多种药物,若某种药物能从血浆中将另一种蛋白结合率高的药物竞争性地置换出来,则更应该注意。特别是对治疗指数窄的药物要重视血药浓度监测,否则易发生高蛋白结合(>80%的结合率)药物的不良反应。

1.3 药物的代谢 肝脏是药物代谢或生物转化的主要器官,其衰老改变包括:(1)重量减轻,包括绝对重量和相对重量减少,人的肝脏重量在65岁后就开始下降,青年人(20~44岁)肝重约为1100g,而70岁时肝重仅为740g。(2)功能性肝细胞数量减少,肝合成蛋白质的能力降低,肝微粒体药物代谢酶的活性降低。(3)肝脏血流量减少,肝容积缩小。这些因素改变对主要经肝代谢灭活或需经肝转化方有效的药物影响较大。同时,老年人肝代谢药物的代谢能力受吸烟、饮酒、疾病、临床用药、饮食等诸多因素的影响。这些因素使一些药物的代谢比青年人缓慢,药物半衰期一般较长,如氨基比林和保泰松的半衰期在青年人中分别为12和81h,而老年人则为17和105h;青年人苯巴比妥的肝氧化率约为25%,而老年人只有13%。因此,等剂量的异戊巴比妥在老年人的血药浓度约高1倍,苯巴比妥、泰诺、吲哚美辛、氨茶碱和三环类抗抑郁药物等具有相同的情况。由于老年人药物半衰期延长,药物消除率降低,多次或反复给药时,稳态血药浓度升高,故老年人应用主要经肝脏代谢的药物时,用药剂量应为青年人的1/2~2/3。老年人肝脏代谢药物的能力改变,不能采用一般的肝功能检查来预测,即正常的肝功能不一定说明代谢药物能力正常。另外,肝微粒体药酶在老年人不易诱导增生,因此,对许多药物较少发生耐药性。由于老年人肝脏药物代谢酶活性的个体差异大于年龄的差异,因此,亦不能按年龄推算肝药酶的活性,而且老年人的非微粒体的酶活性不降低,如氧化乙醇的醇脱氢酶、氧化胍苯达嗪和普鲁卡因胺的乙酰化酶等,故这些药物人体内代谢并不减慢。

1.4 药物的排泄 随着年龄增大,肾重量、肾单位数、肾小球细胞数和肾小管上皮细胞数均明显减少;肾组织的形态学亦发生改变,可出现肾小球玻璃样变、动脉硬化及间质纤维化等。伴随肾的上述改变,

肾血流量、肾小球滤过率、肾小管分泌和排泄功能均有所降低。由于肾功能随年龄增长而下降,主要经肾排泄的药物在老年人体内消除缓慢,血浆半衰期延长,如地高辛、普鲁卡因酰胺、锂盐、西咪替丁、氨苄青霉素、氨基苷类抗生素、乙胺丁醇和大剂量呋喃妥因、金刚烷胺和头孢菌素类抗生素等。老年人的地高辛肾清除率与肾肌酐清除率平行下降,表明地高辛对老年人的毒性大是由于老年人肾功能降低,排泄缓慢所致。通常将血清肌酐浓度和肾肌酐清除率作为测定肾功能的指标。肌酐清除率随年龄增长而降低,但血清肌酐浓度并不因之而增加。这是由于老年人肌肉萎缩,肌酐产生减少所致。临床用药时,可根据肌酐清除率来调整用药剂量。

1.5 药物的相互作用^[7~9] 除了吸收、分布、代谢、排泄等过程的变化以外,同时应用的各种药物之间的相互作用也可能对老年人药代动力学产生影响,使血浆或组织中药物浓度发生变化。药物相互作用所引起的药代动力学变化给机体带来的影响既可能是有益的,也可能是有害的。前者主要指药物疗效的延长或增强,如丙磺舒应用后减慢青霉素的排出,复方磺胺甲基异恶唑与碳酸氢钠合用可增加前者的吸收和溶解度等,后者主要指ADR加重或疗效减弱。药物相互作用致药代动力学变化或ARD加重的情况临床并不少见。例如,非甾醇类抗炎药(NSAID)能使降压药或利尿药的降压、利尿作用减弱,使贮钾利尿药的贮钾作用增强,使双香豆素类药物的抗凝作用增强,使锂盐的肾清除率下降。因此,在应用上述几类药物时,应尽量避免同时应用NSAID,或在联合应用时注意密切观察,防止ARD发生。再如,H₂受体拮抗剂甲氰咪胍、雷尼替丁等和多种药物之间的相互作用,也可使药代动力学发生变化。在应用苯妥英钠、利多卡因、茶碱、普萘洛尔、华法林等药物时,如同时应用甲氰咪胍,可使上述药物清除减少、血浓度增高,其原因可能与肝脏细胞色素P450(CYP)酶的抑制有关。应用甲氰咪胍时,也可使铁剂、酮康唑、四环素、地高辛、泼尼松龙等药物的吸收减少,其原因主要与胃酸分泌减少有关。某些抗酸药也有类似作用。又如环孢素A(CsA),其体内清除率和血药浓度可受多种药物的影响,大环内酯类红霉素、奎诺酮类诺氟沙星、酮康唑、甲氰咪胍、Ca²⁺拮抗剂(硝苯吡啶等)、类固醇激素、四环素类、胆盐等,可抑制肝内CYP酶,从而使CsA血浓度增高;而利福平、异烟肼、磺胺甲基异恶唑、卡马西平、苯妥英钠等药,可使肝内CYP酶活性增高,增加肝内CsA的清除,则可使CsA血浓度降低。老年人肝、肾功能均比非老年人有减退趋

势,故应用时更宜慎重。

1.6 其他因素对老年药代动力学的影响^[10,11] 老年人往往多种疾病共存,联合用药十分常见。多种药物先后或同时应用,往往会使药效加强或削弱,乃至诱发中毒,若属于配伍禁忌者,甚至可出现严重的ARD,如果被误以为是原发疾病的病情发展,则会导致生命危险,因此必须仔细分析,妥善处理。此外,老年人几种疾病同时存在,对药代动力学的影响更为复杂,如胃切除后的胃酸减少;充血性心力衰竭时,心输出量降低、心源性缺氧;或肝硬化时,肝细胞严重受损,都能直接影响药物在肝细胞内代谢。饮食习惯对老年人影响较大,如少食、偏食、生活孤独、情绪抑郁都会影响老年人的食欲,摄入量减少,蛋白质缺乏及微量元素、维生素缺乏,可诱发药代动力学功能性紊乱,即使在常规用量下,也会出现中毒或明显的药效不足。曾有报道一组维生素C缺乏的老年人,在充分补足维生素治疗时,却引起安替匹林排泄增加。又如吸烟者,尼古丁可影响肝脏微粒体酶系活性改变,使茶碱类作用加强、或某些常规剂量药物出现ARD等,这些都提示老年人临床宜精简用药。

2 老年人药效动力学的变化

药物作用的强弱,不仅取决于血浆和组织内的游离药物浓度,而且与靶组织或靶细胞对药物的反应有关。在同一药物浓度下,由于药物特异性受体的密度、活性或受体后机制由结合、放大效应构成的转导作用的变化,机体对药物的反应也可随之发生改变。老年人的有些ARD个体间差异较大,而且与药代动力学变化关系较小,这种现象也可用药效动力学变化来解释。目前已经知道,洋地黄类药物、 β -受体阻滞剂、 Ca^{2+} 拮抗剂等药物在充血性心衰或心律失常患者中应用时所发生的ARD,有时并非完全与血药浓度有关,而是与靶器官本身的结构或(和)功能变化有密切关系。例如,有的老年人心肌组织中存在疤痕,则应用洋地黄类药物时易于出现异位心电活动和心律失常。又如,有些老年人应用等量降压药比非老年人容易出现体位性低血压。应用巴比妥类、地西洋类、镇痛药等也比非老年人敏感,而且容易出现ARD。这些都可能与中枢神经某些部位的功能下降有关。

3 老年人合理用药的原则

3.1 正确诊断是正确治疗的基础 老年人常患有多种疾病,求医时往往有多种主诉,有的甚至自己不能准确地诉说病情。因此,医生在接诊老年患者时,

必须耐心仔细地询问患者或其家属,以尽可能详细了解患者的病史及用药情况,结合必要的理化检查,全面地综合分析,作出正确的诊断,明确指征,制订出合理的治疗方案。

3.2 合理选用药物及给药方案 老年人往往需要同时合用多种药物进行治疗,因此,应抓住主要矛盾,尽量避免不必要的多药联用,以减少可能发生的药物相互作用产生的ARD。应尽量避免使用肾毒性大的药物,如氨基糖苷类抗生素,万古霉素,多黏菌素及某些头孢菌素类抗生素。选择老年人使用方便的剂型和给药方法及途径,疗程要适当,停药要适时。药名、剂量和用法要醒目,包装开启方便。

3.3 注意用药剂量^[10,11] 原则上老年人用药剂量应低于成年人,且应从小剂量开始。应根据患者健康状况、病情、体重、肝、肾功能等具体情况综合考虑给药剂量和给药间隔,做到剂量个体化。一般应为成人剂量的1/2~3/4,中枢神经系统抑制剂应为成人剂量的1/2~1/3,视个体情况而定。

3.4 避免滥用补药 老年人机体免疫功能下降,体弱多病,根据具体情况,有针对性的适当进补对保健有一定作用。但要恰到好处,切忌过偏、过猛,世界上没有什么长生不老药或万能滋补药,人参虽有滋补作用,但若用之不当,也会适得其反。

3.5 进行血药浓度监测和用药追踪 对某些毒性大、治疗窗小的药物应进行血药浓度监测。以便及时调整剂量,防止和减少ARD或不良事件的发生。如心血管药中的地高辛、胺碘酮、抗生素中的庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素、万古霉素等,抗哮喘药的茶碱、抗癫痫药中的卡马西平、苯妥英钠、抗躁狂的碳酸锂等,以及某些抗肿瘤药。对于降血糖药和调血脂药,应该嘱患者注意饮食均衡,适当运动,按规定服药并定期进行血糖和血脂测定。对于对肝、心、肾等有损害的药物应定期监测肝、心、肾功能。对长期应用抗菌药物的老年人,应注意耐药性的产生。

3.6 注意记录患者用药史 避免重复用药,防止和减少ARD发生。对老年人在用药过程中出现的某些异常症状,应提高警惕,仔细询问原因。如系药物引起,应及时停药,查明原因,及时调整用药方案。

总之,老年人随着年龄的增长,胃肠、肾脏、肝脏等功能有所减弱,使老年人对常用药剂量和药物相互作用更为敏感,因此合理用药对提高老年人的生活质量可取得满意的效果。由于老年人多是多种疾病并发,在用药、特别是治疗范围窄的药物尤其应该注意。同时联合用药时,应注意配伍变化。对于老年人用药,要掌握每个患者的状态,实施个体化用

(下转第108页)

【参考文献】

[1] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6):549-559.

[2] Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, *et al.* Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis; systematic review and up-to-date meta-analysis[J]. *Stroke*, 2004, 35(12):2902-2909.

[3] Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, *et al.* Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(3):438-445.

[4] Stein E. Cerivastatin in primary hyperlipidemia; a multicenter analysis of efficacy and safety[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(4B):40J-46J.

[5] Lye M, Valacio R, Reckless JP, *et al.* Elderly patients with hypercholesterolaemia; a double-blind study of efficacy, safety and tolerability of fluvastatin[J]. *Coron Artery Dis*, 1998, 9(9):583-590.

[6] Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, *et al.* Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(6):670-676.

[7] Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, *et al.* ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins[J]. *JACC*, 2002, 40(3):567-572.

[8] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. [J]. *Circulation*, 2002, 106(25):3143-3421.

[9] Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, *et al.* Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia[J]. *Arch Intern Med*, 1991, 151(1):43-49.

[10] Brass LM, Alberts MJ, Sparks L, *et al.* An assessment of statin safety by neurologists[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A):86C-88C.

[11] Shepherd PS, Blauw GJ, Murphy MB, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER); a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9346):1623-1630.

[12] Bonovas S, Sitaras NM. Does pravastatin promote cancer in elderly patients? A meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2007, 176(5):649-654.

(收稿日期:2010-03-05;修回日期:2010-03-22)

(上接第105页)

药,从实际出发,制定最合理的给药方案,保证用药的安全、有效,确保广大老年人的身心健康。

【参考文献】

[1] Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people[J]. *BMJ*, 2008, 23(336):606-609.

[2] 许士凯. 老年药理学概论[J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(5):566-567.

[3] 傅德兴. 老年人药物不良反应及用药原则[J]. *中华老年医学杂志*, 2004, 23(5):359-360.

[4] 杨 焕. 国内外药物不良反应监测发展概况[J]. *中国临床药理学杂志*, 2009, 25(1):75-78.

[5] 于凤娟. 药物不良反应发生的因素及合理用药[J]. *实用医技杂志*, 2005, 12(9A):2386-2387.

[6] 周菊林. 老年医学理论与实践[M]. 沈阳:白山出版社, 2002. 38-40.

[7] 周 权, 姚彤炜, 曾 苏. 代谢药物相互作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2001, 17(4):313-318.

[8] Herman D, Locatelli I, Grabnar I, *et al.* The influence of co-treatment with carbamazepine, amiodarone and statins on warfarin metabolism and maintenance dose[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62(4):291-296.

[9] Feely J, Coakley D. Altered pharmacodynamics in the elderly[J]. *Clin Geriatr Med*, 1990, 6(2):269-283.

[10] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 第14版. 北京:人民卫生出版社, 2004. 172.

[11] 谢惠民. 合理用药[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2003. 853-858.

(收稿日期:2010-03-05;修回日期:2010-03-20)