

## · 安全合理用药 ·

## 老年人药物处置及其对临床治疗的影响

第二军医大学长海医院 高 申 刘皋林

衰老是一种既复杂而又难以区别的生理过程,通常表现为人体的形态结构和生理功能都发生衰退和老化。这将使得老年人对药物的处置方式及反应性与青年人明显不同,常出现药物效应增强、作用时间延长及毒付反应增加等现象。有研究表明年龄为20—29岁时,毒付反应发生率为3%,年龄为70—79岁时为21%,<sup>[1]</sup>增加了7倍。另一方面,由于老年人大多患有多种疾病,需同时应用多种药物,以致药物相互作用增加,而且大多数药理学、治疗学及药代动力学研究都在55岁以下的人群中进行,缺乏老年人的有关参数。因此积极开展对老年人的药物治疗,具有重要的临床意义。

本文根据一些常用药物在老年人中的研究资料,主要包括老年人药动学和药效学方面的一些变化,结合老年人临床用药时的一些特殊性进行简要讨论,以期对临床老年人药物治疗提供参考。

## 一、衰老对药物处置的影响

1. 药物的吸收 衰老对药物吸收的影响主要表现在以下方面:(1)胃液的pH升高;(2)胃肠蠕动性减弱;(3)吸收细胞数减少;(4)消化酶的分泌量及其成分减少;(5)胃肠血管流量减少。一般认为衰老对药物的被动吸收影响不大,大多数药物被动吸收的速率和程度都不会改变。而对药物主动吸收的影响较大,对维生素B<sub>1</sub>、B<sub>12</sub>铁剂等主动转运药物,可致吸收下降,使用时应注意。对左旋多巴的吸收,实验表明老年人口服给药后药时曲线下面积(AUC)和高峰血

浓度(C<sub>max</sub>)均比青年人有显著增加,<sup>[2]</sup>并认为这与老年人胃粘膜上多巴脱羧酶的活性降低有关。值得注意的是,不能将AUC和血药浓度与吸收的完全性等同起来。血浓度高、AUC大,不一定吸收好;反之,吸收相等的药物并不意味着生物利用度完全一样。如有人研究了年龄对西咪替丁吸收的影响,尽管其C<sub>max</sub>老年组明显高于青年组,但这并非药物在老年人中吸收更好,而是由于老年人的清除率降低。因此大多数药物由于代谢、排泄及分布的变化可能抵消吸收引起的改变,在评价其吸收时应综合考虑整个体内处置状况。就目前资料来看,年龄对大多数药物的吸收尚无明显影响<sup>[3]</sup>。

2. 药物的分布 与吸收相比药物的分布在老年人与青年人之间有较明显的差异。通常老年人脂肪比例增加,从20—70岁可由10%增加至50%使得脂溶性大的药物分布容积(V<sub>d</sub>)增加,而那些水溶性较好的药物的V<sub>d</sub>值下降<sup>[4]</sup>。例如,乙醇在老年人体内V<sub>d</sub>值下降,导致较高的血浓度;<sup>[5]</sup>安定和利眠宁的脂溶性较其衍生物氯羟安定和去甲羟安定要大得多,前者的V<sub>d</sub>值随年龄增大而增加,后者的V<sub>d</sub>值则保持恒定。<sup>[6]</sup>这在临床上尤其是多剂量、长期用药治疗时,应警惕那些脂溶性高的药物可能产生蓄积中毒。另一个影响药物分布的重要因素是蛋白结合率。老年人白蛋白浓度减少,常使一些蛋白结合率高的药物游离浓度增加。据报道,白蛋白浓度降低,可使水杨酸盐、磺胺嘧啶及羟基保太松等药的游离浓度升高;<sup>[7]</sup>苯妥英

钠在老年人中，游离浓度可增加25—40%，可以想象这将导致苯妥英中毒。特别需要注意的是 $\alpha$ -酸性糖蛋白（AGP）与碱性药物的关系。Braithwaite 等人发现老年人和青年人的 AGP 浓度分别为1.3和0.7 mg/ml，差异显著。<sup>[8]</sup>另外，临床上在急性心肌梗塞、肿瘤、肾衰、局部感染、外伤及手术等情况下，均可见 AGP 浓度增加。因此对那些蛋白结合率高的碱性药物，如利多卡因、心得安、奎尼丁、氯丙嗪以及抗忧郁剂等，可能导致游离浓度明显变化，此时最好进血浓度监测。

3. 药物的代谢 老年人的肝脏重量明显减轻，肝血流灌注减少，可影响药物的肝脏摄取率。假定肝脏代谢不变，肝血流的减少必然导致肝脏对药物摄取降低，这对肝摄取率高的药物(0.7)影响更为明显。而肝脏本身的代谢能力是否降低，还不甚清楚。氨替比林的研究结果提示老年人肝脏代谢比青年人稍慢，<sup>[9]</sup>但差异较大。老年人肝脏的乙酰化率一般变化不大，但微粒体酶的氧化功

能却普遍降低。<sup>[10]</sup>三环类抗忧郁药及利多卡因等抗心律失常药在老年人中均表现出明显的代谢减慢，这些药物的临床用量常需减少1/3以上。<sup>[11]</sup>有人认为老年人肝脏药酶氧化功能的降低与营养不良或常见酶诱导剂(如烟、酒及某些食物)的应用减少有关。如维生素C或叶酸缺乏等都可导致肝酶活力下降；老年吸烟者的茶碱毒副反应发生率比不吸烟者要低。<sup>[12]</sup>

4. 药物的排泄 衰老可使肾血流量、肾小球滤过率、肾小管分泌及重吸收能力下降，甚至肾功能减退，而且年龄越大减退越明显。那些主要经肾排泄的药物受影响较大。表现为消除半衰期延长、肾消除率下降，血药浓度升高。因此在应用一些以肾排泄为主的药物，如地高辛、普鲁卡因胺、西米替丁、青霉素、庆大霉素以及四环素族和头孢菌素类抗生素时，必须减少给药剂量。下表列出一些常用的经肾排泄药物在老年人中的半衰期和消除率，并与青年人对照，可作临床用药参考。

表1 一些药物在老年人中的半衰期及消除率

| 药 物      | 老 年 人        |                   | 青 年 人        |                    |
|----------|--------------|-------------------|--------------|--------------------|
|          | $t_{1/2}(h)$ | CL(ml/min/kg)     | $t_{1/2}(h)$ | CL(ml/min/kg)      |
| 地 高 辛    | 69.6±13      | 0.8±0.2           | 36.8±4.5     | 1.7±0.2            |
| 西米替丁     | 2.6±0.2      | 0.37±0.04         | 2.0±0.15     | 0.55±0.04          |
| 氯磺丙脲     | 38±10        | 0.043±0.013       | 99±50        | 0.027±0.007        |
| 青 霉 素    | 0.87±0.23    | 41±9(ml/min)      | 0.39±0.05    | 98±15(ml/min)      |
| 氨苄青霉素    | 6.7±5.85     | 1.33              | 1.7±0.54     | 3                  |
| 庆大霉素     | 3.6±1        |                   | 1.55±0.43    |                    |
| 妥布霉素     | 2.4±0.5      | 1.25±0.4          | 2.3±0.5      | 1.34±0.48          |
| 万古霉素     | 12.14±0.77   | 3.6±2.0(L/h)      | 7.24±0.39    | 4.7±0.3(L/h)       |
| 头孢氨苄     | 2.3±1.3      | 5.7(L/h)          | 1.4          | 9.4(L/h)           |
| 头孢三嗪     | 8.9          | 833±250(ml/b)     | 7.5          | 1023±189(ml/h)     |
| 头孢噻甲羧肟   | 1.9±0.7      | 83.2±32.7(ml/min) | 1.9±0.3      | 125.7±11.9(ml/min) |
| 噻吩甲氧头孢菌素 | 1.3          |                   | 0.64         |                    |

二、衰老对药效学的影响

衰老对药物反应性的影响主要有两方面，一是如前所述，由于体内处置的改变引起一系列药动学参数的变化，最终导致药效

的改变。而且大多数情况都属此类。另一方面还存在一些非动力学原因的药效变化，这可能是老年人靶细胞和器官的敏感度增加，以使在一定药物浓度下反应性增强。如苯二

氮革类药物在老年人中敏感性明显升高。有人研究在23例患者进行心脏复律治疗中使用安定,老年组平均用量为0.2 mg/kg,中年组为0.5mg/kg。心脏复律后立即测定安定的血浓度,结果表明血浓度与剂量成正比,与年龄成反比,因而提示老年人对此药更敏感<sup>[13]</sup>。另外抗凝剂华法令在老年人中亦显得敏感,每日剂量随年龄增加而明显减少,而在测得的药物动力学参数之间未见与年龄有关的差异。<sup>[14]</sup>

相反,老年人对有些药物表现出敏感性降低,如 $\beta$ -受体阻滞剂<sup>[16]</sup>。已发现老年人对心得安可产生明显耐受性,心得安对减少老年人活动时心率反应的程度较低。老年人对异丙肾上腺素,也表现出反应性减弱。对这些通过受体结合而起作用的药物敏感性的变化,认为是器官受体数目减少所致。因此老年人使用 $\beta$ -受体阻滞剂或激动剂时,应注意观察反应,必要时适当调整剂量。

以上主要从药物动力学和药效学的角度讨论了老年人药物治疗时必须注意的问题。然而临床上对老年人用药的一些特殊性亦不容忽视。如药物治疗的顺从性、合并用药多及营养不良等因素,均可导致治疗失败或不良反应增加,甚至发生中毒。总之老年人药物治疗是很复杂的问题,必须全面地慎重考虑。鉴于目前临床使用的药物,包括一些新药以及正在开发研究中的药物,大多缺乏老年人

中的研究资料,因此必须大力开展常用药物在老年人中的临床药动学和药效学方面的研究,以正确指导合理用药,提高老年人药物治疗水平。

## 参 考 文 献

- [1] Kenny AD, Drug Ther 1979, 7:49
- [2] Evans MA, et al, Neurology 1981, 31: 1288
- [3] Greenblatt DJ, et al: N Engl Med 1982, 306:1081
- [4] Mcliskey CH, Anesth Analg 1986, suppl :133
- [5] Gorden M, et al, Geriatrics 1988, 43:69
- [6] Wilkinson GR. Clin Pharmacol ther 1978, 24:411
- [7] Wallace S, et al: Br J Clin Pharmacol 1976, 3:327
- [8] Braithwaite RA, et al, Br J Clin Pharmacol 1976, 6:448
- [9] Leslie ZB, et al, New york: Raven, 1984:294
- [10] Vestal RE, Drugs 1978, 16:358
- [11] 蔡醒华,等,临床老年病学,第一版,天津:科技出版社,1986:53
- [12] Pfeifer HJ, et al, Chest 1978, 73:455
- [13] Reidenberg MM, Med N Am 1982, 66: 1073
- [14] Shepard AMM, et al, Br J Clin Pharmacol 1977, 4:315
- [15] Vestal RE, et al, Clin Pharmacol Ther 1979, 26:181