

老年人的药物不良反应

Berlinger W G, Spector R

许多研究说明年龄大于60岁的老年人, 药物不良反应要较年轻人常见得多。其中一个研究指出: 在59岁以下的住院病人中药物不良反应的发生率为3%~8%, 而在大于60岁的病人中发生率为11%~21%。

在老年人, 药源性疾病也是住院的一个重要原因。譬如, 在英国老年医疗机构的1,998名住院病人中, 有10%以上的病人是以药物反应入院的。

药物的反应与年龄

肾的廓清力 肌酐廓清力和许多药物的肾脏排泄随年龄的增加而以相对不变的速率降低。尽管肌酐廓清力降低, 但由于随年龄的增加, 内源性肌酐的产生相应减少而使血清肌酐值相对恒定。已知病人的血清肌酐值, 他的肌酐廓清力的估计值可由以下公式计算:

男性肌酐廓清力(ml/min)

$$= \frac{140 - \text{年龄(岁)}}{\text{血肌酐浓度(mg/dl)}}$$

女性肌酐廓清力(ml/min)

$$= \frac{140 - (\text{年龄} \times 0.85)}{\text{血肌酐浓度(mg/dl)}}$$

许多药物自体内排出的速度是与肌酐廓清力成比例。例如, 平均年龄为65岁的血肌酐值正常的男性对狄高辛、氨基甙类抗生素或碳酸锂的排泄能力大约是年龄轻的成人的50%~70%。因此, 推测这些药物在65岁以上病人的维持量一般是年轻成人常用剂量的50%~70%。较大剂量会超过病人肾脏的排泄能力。药物蓄积至中毒浓度时, 就会发生

蓄积性药物反应。

肝的廓清力 某些药物的肝脏代谢也随年龄的增加而减弱。举例说, 老年人的肝脏代谢速度大约只有年轻人的65%。在老年人, 其它药物, 象奎尼丁、甲氧咪胍的清除速度也较年青人为慢。因此, 老年病人使用这些药物的平均剂量亦应相应地减少。

为了达到药物的治疗浓度对所有应用低治疗指数药物的病人有规律地监测药物血清浓度是必要的。需要监测的药物包括洋地黄甙类, 氨基甙类抗生素, 碳酸锂、茶碱、利多卡因、普鲁卡因酰胺、奎尼丁、达舒平和抗惊厥药。

常见的药物不良作用

安定类的镇静作用 在波士顿药物监测协作研究中, 给予70岁以上的老人氟基安定(flurazepam) (剂量 $\geq 30\text{mg}$)后有39%的人发生有害的镇静作用, 而在 < 40 岁的年轻人仅为3%。如给予较小剂量的氟基安定(15mg、口服), 只有2%的老人发生有害的镇静作用。老年人发生安定类药物高敏状态的机制尚不清楚, 但许多资料都强调指出: 应降低老年病人使用安定类药物的剂量标准, 以避免有害的镇静作用。

精神状态的变化 药物引起精神状态的变化常见的为: 精神混乱、定向力障碍、激动、精神异常和忧郁。

这些精神状态的变化常与使用精神活性药物如巴比妥类、酚噻嗪、三环类抗抑郁剂、碳酸锂、抗惊厥药和镇静/催眠药有关。尤其是两种或两种以上的这类药物同时使用

时更易发生。

在预防或减少老年人因药物所产生的精神状态改变的发生率，应注意以下几种特殊情况：

△ 接受一种或几种精神活性药物的老年病人，当出现精神混乱、激动、或攻击性行为时提示药物剂量应该减少而不是增加。

△ 老年人应避免使用巴比妥类药物，因为这些药物常引起精神混乱、自相矛盾的兴奋与跌倒。

△ 老年病人需用精神活性药物（如酚噻嗪、三环类抗抑郁剂或催眠药）时，开始剂量应为成人常用量的 $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{2}$ 。随后剂量可逐步增加，并需对这些药物很好实施连续性再评价。

△ 虽然安定类药物可能是老年人镇静和精神混乱的潜在原因，但这些反应在小剂量时发生率相当低。因此，短期选用安定类药物来治疗老年人的失眠和焦虑是可行的。但由于它的半衰期长，治疗超过1~3周就可引起大量药物蓄积而致白天嗜眠或成瘾。

低血压 因药物所致的低血压在老年人可引起严重的病态，尤其是对有潜在心或脑血管病变的病人。 α -肾上腺素能受体阻滞剂（象哌唑嗪或酚噻嗪），三环类抗抑郁剂、利尿药和所有抗高血压药物均可使老年人引起严重的低血压。对药物性低血压与年龄有关的因素包括：静脉回流量减少、压力感受器反射减弱与心搏出量减少。

体温过低与过高 老年病人体温过低与中枢神经系统抑制剂如巴比妥类、酚噻嗪和安定类药物的使用有关。体温过高常继发于利尿剂、抗胆碱能药物（治疗巴金森氏病的苄托品）、三环类抗抑郁剂或单胺氧化酶抑制剂等的使用。对有潜在充血性心力衰竭、糖尿病、酒精中毒或肥胖症的病人尤其危险。

出血 继发于肝素或口服抗凝剂治疗的

出血性并发症在老年人也是很常见的。抗凝剂引起出血的最大危险为患有高血压、脑血栓或无症状性消化性溃疡等病人。

致命的出血最常发生在胃肠道，其次是阴道、后腹膜和脑。抗凝剂所产生的出血倾向，部分是与年龄有关的血管和组织脆性增加引起的；部分由于口服抗凝剂同时使用的药物的相互影响所致。

年龄大于75岁的老人使用抗凝剂的剂量需根据血凝血酶元低下的程度来给予，通常为35岁以下者剂量的一半。因为老年人华法令对依赖维生素K而合成的凝血因子的作用较为敏感。在某些手术后的病人，以及有充血性心力衰竭、肝病、发热、营养不良及脂肪泻的病人抗凝剂也应减量使用。接受抗凝治疗的病人应避免同时使用阿司匹林或非甾类抗炎药物。因这些药物干扰血小板活性并增加胃肠道出血性并发症的发生率。另外，华法令的药代动力学参数受到同时使用的多种药物的影响，巴比妥类、苯妥英钠、酰胺咪嗪、导眠能、利福平和其它药物由于抑制肝脏酶类而使华法令的需要剂量增加；相反，保泰松、双硫醒、甲氰咪胍、灭滴灵、三甲氧基苄氨嘧啶和其它药物由于使华法令的半衰期延长而需减量使用。

低血糖 继发于药物的低血糖死亡率较高。它较常发生于老年人，尤其是限制饮食使糖无贮存耗竭的病人或有潜在肝肾病变的病人。在老年人，与低血糖的发生有关的最常见的药物是酒精、水杨酸盐、心得安、胰岛素和磺酰脲类降糖药。禁食的病人，饮酒可使肝糖元耗竭而容易引起低血糖。如同时使用胰岛素和酒精，结果更严重，可使低血糖延续或死亡。

老年人用治疗剂量的水杨酸盐或心得安可产生低血糖。心得安的这一作用是由于肝糖元分解的削弱而产生。胰岛素依赖型糖尿

（下转第45页）

（上接第41页）

病人或其它容易发生低血糖的病人，使用心得安具有作用相加的危险性。

现在使用的所有口服降糖药都与老年人的低血糖昏迷和死亡有关。如果需要用口服

降糖药，老年人一般只用成人常用量的 $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{2}$ ，而且这些药物不能用来减轻体重和控制饮食。

（Geriatrics 1984, 39(5):45—58

（庄作民节译肖荣漳校）