老年病人的药物反应及相互作用

P. F. D'Arcy(英国，北爱尔兰贝尔法斯特王后大学药学系主任、教授)

世界卫生组织的一份有关老年人保健的报道结论说，老年病人服用种类繁多的药物，同时多科用药似乎已成为急诊医院及类似医疗机构中的常规。对这类病人中频繁而大量服用神经特效药也表示忧虑。

最近有两篇综述报导，集中谈到影响药物处置的许多因素以及人体对药物反应的差异性；同时认为诸如疾病状况、合并用药、饮食、性别、遗传素质、肝或肾机能障碍、紧张、吸烟及酒精摄入等因素无疑会影响药物代谢动力学，但最明显的还是年龄，这也是影响药物反应的最常见的因素。

近年来有关药物反应的题目报道甚多，但由于年龄老化而引起药物反应变化，有许多问题尚待进一步探讨。老年人药物治疗的反应过多的问题，由于下述事实更加复杂化，就是少数药物应建议使用特殊的老年剂量，而新药的剂量方案仍然以年轻人的试验数据为依据。显然，药物过量常发生在老年病人中，因为随着年龄的增加，药物代谢速率降低，这点，至少部分说明老年病人中药物不良反应发生率相当高的原因。

机体不断衰老而致药物敏感之概念可用以解释药物的有害作用，无疑这是切合实际的。人们可以认为衰老的机体伴有体质瘦弱、肾功能差及其它器官的功能损害，尤其是肝脏。老年病人许多器官所保留的功能有较大的降低，由于这一损害，使许多药物的治疗剂量与中毒剂量间的安全范围变窄。结果，老年病人所获致的医源性药物过量及不良反应的后遗症较其正常发生者要多。尤其是老年精神病人为然；处方药物的特性和长期用药就造成多种病理学的情况。有时仅仅是因病人体重而造成剂量过大；而另外时候却由于衰老的敏感后遗症所致。

化学保护衣 (Chemical strait jackets)

在现阶段查询一下某医疗机构，是否把老年人置于“化学保护衣”作为正常的措施是恰当的。当然，对此意见的形成是有充分依据的。例如，回顾“美国医疗救助方案”(Medicaid) 的一份处方调查表明，在田纳西州护士之家中的5902名病人有5739人（占97%)接受了384,326张处方(平均每人67)。这些数字与相应的那些生活在社会上的门诊病人相比较，证实后者接受的药物远远少于前者，社会上的4,161名病人(占71%)对照组接受了123,025张处方，(每人30)。护士之家的病人中，43%都接受了抗精神病药物，而这些药物在门诊的社会病人中则很少开给。护士之家有34%的病人接受两大类以上的药物治疗，有1.6%的病人采用四大类的药物治疗。最常见的合并用药是一种抗精神病药物与一种镇静剂／催眠剂（习惯用甲硫哒嗪和氟胺安定)；接着用一种温和的安定剂与一种镇静剂／催眠剂（安定和水合氯醛)。处方中

最常见的三种抗精神病药物为：甲硫哒嗪、氯丙嗪和氟哌啶醇。

Ray等评论，目前因为对老年病人使用抗精神病药还没有广泛接受而明确的准则，所以，住院医师很乐于开给这些药物是不足为奇的。他们极力主张，在护士之家中进行对照实验，以便确定病人治疗的其他方法以及少用抗精神病药物方法的效果。他们还进一步建议，抗精神病药物应该只用于老年病人中急性精神错乱的治疗。实际上这也对现行做法的谴责。

老年病人使用抗精神病药和其它药物的复合用药成了一个公式，很容易引起老年病人的潜在危险的药物反应。Armstrong等人在美国得克萨斯州休斯敦市的老年人口中进行的研究，对药物一药物相互作用进行了分析，指出了出现这一情况的某些范围。

老年病人潜在的药物相互作用

Armstrong及其同事对供应132所护士之家的药房所保存的老年病人用药情况，采用计算机筛选程序进行检查。计算机程序对11,173名病人的潜在药物相互作用进行了判断；有足够的资料发现362种临床明显的药物相互作用。有298名病人涉及这些相互作用（占研究总体的2.7%）。药物相互作用可划分为25个相互作用组，然后，按每组出现的药物相互作用数量排列。虽然初步筛选出362种潜在的药物相互作用有80.4%仅需要进行严密的病人监护，但需停药或至少一种药物减量者分别占9.1%和4.7%。三环类抗抑郁剂（阿密替林）与甲状腺药物的相互作用被列为相互作用组的第二位（362种潜在相互作用中占48种）。

从此类报道中，不应该设想老年病人被“化学保护衣”所束缚仅限于美国；现有充分证据说明这种作法在英国也是普遍存在的。

英国的研究

在伦敦的老年人用药已成为研究的课题。Kiernan和Isaacs从市区普通医疗机构随机选择了50名65岁以上的病人，对他们进行了事先未通知的家访（以免整理药橱），要求每个病人说明所有药品是经常还是偶尔服用，从何处得到。然后询问病人每种药物的治疗目的。同时也注意到药物的贮藏及处理方法，并对服药的遵从程度作了评价。

在50名病人中有46名服用的处方药物总数为138种，最常用的类别为治疗精神病药、利尿药及退热药／止痛药；还服用了60种非处方药物，最常用的是止痛剂和缓泻剂。平均每人服用了4.3种。我们认为病人对服用143种处方药中具有治疗目的正确知识的药物有81种（占59%），60种非处方药中有47种（占78%）。未按服药指示的偏差在处方药中占40%，非处方中占23%。由于剂量表的日趋复杂，服药遵从性显著降低。

这些病人中，有35人囤积了92种药物，包括止痛剂；92种药物中，具有药物作用知识的处方药占38%，他们买来的非处方药占69%。有10个病人（占20%）将药物从原始容器中换走，这占全部处方药的15%。

由医师与病人的接触，说明了一个事实：在服用处方药物的49个病人中，有16人看过医生并有直接的接触，19人由一个收方者反复配方；6人是由亲属或朋友领取药品；5人由当地护士领发药品。因此，在这些病人中有65%在他们配好最后一张处方时并未见到医生。对服用非处方药物的32名病人询问，医生是否知道他们自己配药吃，全部问答是否定的。

Kiernan和Isaacs极力主张改进咨询工作和药物教育，并建议老年病人应与一家药房联系登记，并由药师保管用药记录，病人还应随身携带一份，每次治疗便有据可寻。后一建议也由英国的药学团体提倡多年，但至今国家卫生部还没有给药学机构下达这样的条文。然而，许多药师出于职业上的责任已实行了这项工作，但药师还没有办法保证病

人再回到该药房配取另外的处方或购买非处方药物。

不良反应引起的住院

综上所述，在美国和英国（在其它国家可能也一样），生活在社会上的老年病人由于用药而发生的不良反应的机会是相当多，或者最好的也不过是没有从配方中获得理想的疗效。这些缺点造成的最终结局常常需住院治疗。这点由爱丁堡市的Willamson和Chopin研究得到证实。这个研究是由英国老年病学协会授权，对处方类型、药物常见不良反应以及处方药物和有害药物的性质进行了多中心调查。

在一年期间，相继送到英格兰、威尔士和苏格兰老年病人医疗部门的1,998名病人，在他们住院的时候，有81.3%的病人一直服用处方药物，其中有248人发生不良反应（占服处方药患者的15.3%）。有209人据认为是由于不良反应而需要住院治疗的。在这些反应的病人中，完全从不良反应及后遗症恢复过来的占68%。尽管由利尿药引起的不良反应数字最大（60%），是开方最常给的药物（样本的37.4%），但实际上，降压药、抗震颤麻痹药以及抗精神病药物的不良反应却具有最大的危险性。患有不良反应的病人中约有12%不能从他们的后遗症中完全恢复。

药物遵从性

正如前面所述，伦敦的Kiernan和Isaacs的典型研究表明，在老年病人中出现的另外一个问题是药物遵从性太差，而且是药物不良反应的重要因素。因而，这是明确需要考虑的问题，药师和医师不论何时何地，只要有可能就要教育独立生活的老年病人认真服用处方及非处方药物。

约四年前，Gebhardt和她的同事的研究，调查了老年病人用药的心理学及其潜在危险性。这项研究结果是具有启发性的，并值得在本文中复述一下。

调查随访非住院的老年市民，了解他们对有关药物业务及选定药物发售的看法。这些访问表明了老年病人对药物危险性存在许多潜在的有害信念；被访问者中只有1/2的人想到服用处方药存在危险，只有1/3的人想到具有个人的用药知识是有益的，显然他们不大懂得药物相互作用的可能危害。他们倾向于使用非处方药物，特别是缓泻剂和维生素制剂。约有60%的被访者曾说如果处方药物不起作用，他们可以停止使用。本组中用药次数是多的；80%以上服用处方药物，仅7%没有服用任何药。不过一个小组的人相信，他们所用的药物少于年青人。

这些调查结果，没有什么奇怪的，因为这一组的意见很典型，他们的用药态度是根据自己早年的生活体会，就是宁可选一些无强效、无特效、实质上是效果不大的药物，顺便提一句，所用的这些药物毒性很小而其安全范围比现代药物大的多。

丧失记忆、精神错乱、生活孤独、无能力阅读药品标签的小字以及将处方药与非处方药物混淆的习惯，这都是很明显的危险因素。这些因素所造成的不良反应和相互作用的后果，同肾、肝功能损害、药物血浆蛋白结合能力的改变以及药物代谢损害可以等量齐观。

澳大利亚最近发表的文献中，报导了Chryssidis等人对老年病人药物遵从性的研究，证实和加强了许多早期研究的发现。这个研究非常有趣。作者虽然在澳大利亚近郊进行，但却包括不同种族背景（英国人、德国人、波兰人、乌克兰人、俄国人；荷兰人和罗马尼亚人）。有些病人暴露出对现代药物缺乏信心，而另一些病人则认为一个人一旦生了病，药物是没有什么用的；更有人认为合并用药是“毒害血液”。对这些持有不切实际观点的病人毫无办法。抗生素就是一个突出的问题，8名病人中有7人显出很强的遵从性或过份的遵从；后者中，其动机

看来是完成一种简短而指定的疗程。有些病人要求证明比期望或推荐的都快。病人对药物的成瘾性和中毒常常是担心的，许多服用抗类风湿药物的病人申述，他们宁愿忍耐某种程度的疼痛也不愿服用一片药，因为他们害怕对药物形成“免疫”后带来折磨人的风湿痛或关节痛。此研究也明确表明，虽然健忘是老年病人的一个问题，但自我疏忽恰是一个更大的问题。

特效药的问题

虽然老年病人体内的药物分布可能受到影响，但还没有充分证据能说明药物吸收有很大改变。然而，有大量的事实可证明，老年人对华法令、苯妥英和生胃酮等药物的血浆蛋白结合力大大下降；这可说明此类药物对老年病人要比年青人毒性有所增大。在老年病人中肾功能是随年龄增加而衰退，结果必然引起某些经肾排泄的药物半衰期延长；如氨基糖甙类抗生素（都有不同程度的肾毒性）和地高辛。

所有关于老年人用药问题的评述都必然结论说，一些特效药或一大类药物对老年病人存在特殊的问题。然而，出乎意外的是仅有少数药物被人们所了解。地高辛、降压药、利尿药、抗风湿药（抗炎药）、苯二氮䓬类、酚噻嗪类、锂和其它抗精神病药物均属此例。问题的关键是合并用药的蓄积效应可以引起相互作用，或是对衰退的器官产生显著的毒性。利尿药存在一个特殊的问题；许多病人被开给不必要的利尿药，此类药物的应用经常是不适当并导致潜在的危害。使病人不必要地遭受利尿药诱发的有害作用，如尿失禁、急性尿潴留，同时社会活动受到妨碍。

锂的毒性作用

老年人应用锂时，不良反应所导致的神经毒性引起了很大的关心。Smith和Helms调查了衣阿华州许多医院住院病人采用锂治疗所致的不良反应发生率；将65岁以上病人与65岁以下的病人进行比较。这两组不良反应总发病率却无显著差异（<65岁为56%，≥65岁为73%）。老年病人由于不良反应形成的神经毒性发病率是惊人的（45%对65岁以下的12%）。这些老年病人并发多种明显的神经毒性症状：如精神错乱、定向力障碍、运动失调、构音障碍、张力障碍以及其它锥体外系统反应。特别要着重注意后者的病人，每周应认真地进行两次血清锂浓度的监测和小心的临床观察。而且这种浓度的监测未能防止高百分率的神经毒性副作用。同时，还应特别注意，尽管病人的血清锂浓度在允许治疗范围内或稍微超过（即<1.5 mEq/L），这些不良反应仍会发生。

这篇报告的作者指出，单纯从年龄来推论这些病人产生神经毒性反应是不适宜的。这些病人多数都用了多种药物，作者认为，同时进行神经抑制药和／或抗抑郁治疗，很可能会加速锂神经毒性的发展。本研究中值得注意的是，现老年病人组应用精神活性药比较频繁者就是那些产生中度以至重度不良反应的病人；甚至镇静剂／催眠药也是这组病人中常用的药。因此，锂与同时服用的其它药物所产生的相互作用是构成这些严重不良反应的基础；然而，由于本研究涉及的病例数量相当少（年龄≥65岁者15人，年龄<65岁对照组为14人），故研究者没能进行这一推论的检验。

本报告作者考虑的另一因素是血清钠浓度；低钠血可增加血清锂的浓度，这一增加可改变锂在细胞内液和外液的分布。本研究中发生中度—重度不良反应的小组中出现低钠血更为普遍，但这与血清锂浓度的升高无关。利尿药及低盐饮食也与产生锂毒性有联系，这可能是钠平衡作用所致。另外，在老年人中使用利尿药和限制盐类饮食是较普遍的，而这些病人对锂治疗可致中度或重度的不良反应。

Smith和Helms的研究提出一点新注意，应避免过份地依赖多次血清锂浓度的检

测。老年病人锂治疗中预防神经毒性所致的严重后遗症，最好的办法是：仔细、经常地监护病人出现这类疾患的征候和症状。但必须清楚地理解，老年病人对锂的耐受性较差。

苯恶布洛芬(Benoxaprofen)的毒性

临床医生开方时对20多种非甾体抗炎药的选择是难以捉摸的；因此，选择任何一种药物，都要依靠这些药物之间的副作用范围的比较。在英国，关于苯恶布洛芬已有大量的副作用的扰人报道。主要发生在老年病人。根据所报道的副作用，从安全出发，英国有关部门已于1982年8月3日决定暂时吊销苯恶布洛芬的产品许可证。三个月内产品质量不能改进则不许供应。

英国药品安全委员会已收到3,500多份有关此药的不良反应报告；其中有61例死亡，主要是老年人。此药对各种器官系统具有严重毒性作用，特别是胃肠道、肝及骨髓，此外还有已知的皮肤、眼及指甲不良反应。

英国药品安全委员会已通告在英国的医生，不许对新病人使用苯恶布洛芬开始治疗，如无充分理由也不许再开此药。

继英国这一行动之后，礼莱药厂向美国市场发出了该药的撤销通知。美国食品药物管理局已收到有关苯恶布洛芬的550份不良反应和12例死亡的报告。

本文引出的教训

写这篇评述的目的是想对老年病人药物治疗的原理和实践补充新的内容。业已证实，药物治疗的反应和相互作用是所有药物内在的有益——有害尺度的消极方面。这一尺度偏向于老年病人的危险方面，已由前述研究结果所证明。显然，药物治疗中不良反应的危险是随年龄而增加的，并且采用多种药物合用方案时，危险性进一步增加。在英国很关心此事，因为几乎1/6的人口都处于领养老金的年龄。西方所有国家的这种比例很可能是相似的。无疑，老年病人是处方药物服用者中的一个最大的组，可能也是非处方药物服用者的最大一组。

作者曾讲述，每一事件都应得到一种教益，如有可能，应获致一个恰当的结局。我们对老年病人用药问题所作的说明，现在对读者的教益是明显的；简言之，全体医药护专业人员对老年病人进行药物治疗时，必须极端谨慎。本报道是否能获得良好的结局，大部份取决于这个概念能否得到普遍的认识。

（参考文献27篇，略）

Drug Intelligence and clinical Pharmacy《药物知识和临床药学》，16(12)：925～929（英文）〕

陆晓和译　张紫洞校

（上接第73页）

恒定不变，或者将分布和排泄也作出评价，以便鉴定它们对经时过程的影响。

根据生物药剂学的这一导论，吸收及利用血药浓度数据对吸收所作的评价都集中于生物药剂学相，不过读者应该认识到药物和病人相通过更先进的研究使其保持不变或者规范化是必要的。关于影响生物药剂学相的特殊因素将在后节中作祥细的探讨。

〔Gilbert S.Banker and Robert K.Chalmers：pharmaceutics and pharmacy practice《药剂学与药学实践》：94～101，1982（英文）〕

孙其荣译　张紫洞校