

LAONIAN LINCHUANG
YAOLIXUE

老年 临床药理学

主编 毛拥军 匡 弢 张
谭丽娟 王秀美



中国海洋大学出版社
CHINA OCEAN UNIVERSITY PRESS

老年临床药理学

主 编 毛拥军 匡 弢 谭丽娟 王秀美
副主编 孙 丽 吕 静 李红梅 贾秀娟
刘 云

委 员(以姓氏笔画为序)

马进峰	王 君	王 青	王 岭
王晓林	王秀美	毛拥军	田 英
史同新	孙 丽	刘 云	吕 静
匡 弢	李红梅	孟冬梅	贾秀娟
崔海英	谭丽娟		

中国海洋大学出版社
· 青 岛 ·

图书在版编目(CIP)数据

老年临床药理学/毛拥军等主编. 青岛:中国海洋大学出版社,2006.8
ISBN 7-81067-899-X

I. 老… II. 毛… III. 老年病—临床医学:药理学—医学院校—教材
IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 063840 号

老年临床药理学

毛拥军 匡 弢 谭丽娟 王秀美 主编

出版发行 中国海洋大学出版社

社 址 青岛市鱼山路 5 号 邮政编码 266003

网 址 <http://www2.ouc.edu.cn/cbs>

电子信箱 hdcbs@ouc.edu.cn

订购电话 0532-82032573 82032644(传真)

责任编辑 韩玉堂 电 话 13012507271

印 制 青岛双星华信印刷有限公司

版 次 2006 年 9 月第 1 版

印 次 2006 年 9 月第 1 次印刷

开 本 889 mm×1 194 mm 1/32

印 张 13.125

字 数 353 千字

定 价 26.00 元

版权所有

侵权必究

前 言

人类社会的发展经历了一个漫长的历史时期,在整个人类进化过程中,人类在逐渐适应环境的前提下,无时不在与大自然进行斗争,最终目的在于不断改善自己的生存环境。历史发展到今天,尽管人类已成为当今生物界智商最高的动物,但仍有众多的问题不能解决,其中首当其冲的就是人类的衰老和寿命问题。

随着现代科学技术的发展和医疗保健水平的提高,人类的生存环境不断改善,人的寿命大大提高,但同时造成人口老龄化问题日趋严重,给整个社会的发展带来了越来越大的压力。进入 21 世纪,老龄化问题已不仅是全球医学发展亟待解决的问题,而且成为整个人类社会发展的战略性问题。虽然老年人不像年轻人那样精力充沛、朝气蓬勃,但他们有着丰富的社会和科学知识及工作经验,肩负着培养后代的历史重任。因此,提高老年人的生活质量,对整个社会的发展具有十分重要的现实意义和深远的历史意义。

老年学(Gerontology)是研究人类衰老的一门综合性学科,已成为一门重要而独立的科学体系。老年医学(Geriatrics)主要包括基础医学、临床医学、预防医学、流行病学和康复医学等内容,各个学科均与药理学有着不可分割的关系,这不仅包括老年基础药理学知识,更重要的是老年临床药理学。由于老年从解剖、生理、生化、药理直到临床诊断和治疗,都有不同于小儿和青壮年人的特点,因而逐渐形成了具有特色的老年药理学,这对于老年人疾病的预防、保健和临床治疗,都具有重要的意义。

目前,我国老年医学研究有了长足的发展,涉及老年药理学的知识也较多,但至今尚未见系统介绍老年临床药理学知识的教材或专著。为此,我们参考国内外有关文献和专著,编写了这本《老

年临床药理学》。我们本着边实践边修改的原则,对全书内容进行了反复修订,旨在为老年医学专业的医务工作者和研究生提供一本实用参考书。

在编写过程中,青岛大学医学院及附属医院的领导给予了大力支持,在此表示感谢。

由于编者水平有限,书中难免存在不足之处,衷心希望读者给予指正。

编 者

2006 年 4 月

目 录

第一章	总 论	(1)
第一节	老年人解剖生理学特点.....	(1)
第二节	老年药物代谢动力学.....	(4)
第三节	老年药效动力学.....	(8)
第四节	老年人用药的基本原则和注意事项	(19)
第五节	药源性疾病的危害与防治	(26)
第二章	老年心血管疾病	(32)
第一节	血脂异常的药物治疗	(32)
第二节	冠心病	(46)
第三节	心律失常	(71)
第四节	高血压病	(81)
第五节	心力衰竭	(93)
第三章	老年神经精神疾病	(107)
第一节	短暂性脑缺血发作.....	(107)
第二节	脑梗塞.....	(111)
第三节	脑出血.....	(116)
第四节	蛛网膜下腔出血.....	(119)
第五节	帕金森病.....	(121)
第六节	老年痴呆.....	(127)
第七节	抑郁症.....	(144)
第八节	焦虑症.....	(157)
第四章	老年内分泌代谢疾病	(166)
第一节	糖尿病.....	(166)

第二节	甲状腺功能亢进症·····	(180)
第三节	甲状腺功能减退症·····	(184)
第四节	更年期综合征·····	(187)
第五节	骨质疏松症·····	(190)
第六节	肥胖症·····	(194)
第五章	老年呼吸系统疾病·····	(199)
第一节	急性上呼吸道感染·····	(199)
第二节	慢性支气管炎·····	(201)
第三节	慢性肺源性心脏病·····	(245)
第四节	肺炎·····	(245)
第五节	呼吸衰竭·····	(246)
第六章	老年消化系统疾病·····	(248)
第一节	功能性消化不良·····	(248)
第二节	慢性胃炎·····	(251)
第三节	消化性溃疡·····	(252)
第四节	便秘·····	(264)
第五节	肝炎·····	(269)
第六节	胆囊炎·····	(279)
第七章	老年泌尿生殖系统疾病·····	(284)
第一节	尿路感染·····	(284)
第二节	老年性阴道炎·····	(288)
第三节	前列腺增生症·····	(289)
第四节	阴茎勃起功能障碍·····	(293)
第五节	肾功能衰竭·····	(295)
第八章	老年血液系统疾病·····	(301)
第一节	缺铁性贫血·····	(301)
第二节	再生障碍性贫血·····	(307)

第三节	巨幼细胞性贫血·····	(319)
第四节	血小板减少性紫癜·····	(323)
第九章	老年运动系统疾病·····	(333)
第一节	骨性关节炎·····	(333)
第二节	颈肩腰背痛·····	(348)
第三节	老年髋部骨折·····	(349)
第十章	老年眼科疾病·····	(351)
第一节	结膜病·····	(351)
第二节	角膜病·····	(354)
第三节	白内障·····	(355)
第四节	青光眼·····	(356)
第五节	玻璃体病·····	(361)
第六节	眼底病·····	(363)
第十一章	老年耳鼻咽喉科疾病·····	(371)
第一节	鼻部常见疾病·····	(371)
第二节	咽喉部常见疾病·····	(380)
第三节	耳部常见疾病·····	(388)
第十二章	老年皮肤病·····	(393)
第一节	瘙痒症·····	(393)
第二节	带状疱疹·····	(399)
第三节	手癣、足癣和甲癣·····	(403)
第四节	手足皲裂·····	(406)
参考文献 ·····		(409)

第一章 总 论

第一节 老年人解剖生理学特点

为了提高老年人合理用药水平,首先要研究老年生理、病理、生化的特征,根据老年机体各组织、器官对药物作用反应性的改变和老年机体药物代谢动力学变化规律,制定群体和个体合理用药方案。因此,人体衰老过程中各生理系统的功能变化和影响因素,是研究老年药理学的基础。

一、老年人吸收功能的特征

在人体各个系统中,胃肠道功能的改变与年龄密切相关,老年慢性病人多数为口服给药途径。因此,药物的吸收与其消化功能密切相关。

(1)胃酸缺乏:胃液 pH 值因胃黏膜逐渐萎缩而不断上升,60 岁以上尤为显著,影响正常膳食物质的消化、维生素的吸收。70 岁以上的老年人胃酸缺乏 20%~25%。与之相伴随的生理特征为黏膜屏障受损,吸收消化功能减退。表现在药物对机体的反应,则为药物的溶解、吸收、胃内停留、变化都与青年人明显不同。

(2)消化道血流量和组织血流量:65 岁以上的人胃肠道血流量大约减少 40%,药物吸收率随之受到影响。肝脏血流量亦减少,例如充血性心力衰竭患者的肝血流量减少,关节炎患者的关节血流量减少。由于心输出量随年龄增加而减少,为了维持全身血流供应,必然减少肝、肾血流量。肝血流量减少,影响药物首次通

过的灭活作用,进而影响药物的生物利用度,同时药物的清除和代谢均受到限制。肾血流量减少时,药物经肾小球滤过和肾小管排泄减少,药物排泄受到抑制。

二、老年人肝脏代谢能力特征

健康年轻人的肝脏占体重的比例约为 2.5%,老年人相应的数字为 1.6%,在 20~40 岁时,肝脏重量为 1 200 g,70 岁时约为 740 g,大约在 50 岁之后肝脏重量开始下降,肝血流量亦随之下降,其下降程度超过心输出量下降的程度。肝血流减少要影响药物首次通过灭活作用,不仅如此,肝脏酶活性的改变直接影响药物的代谢。对少数经肝脏代谢才能变为有活性的药物影响更甚。

近年来,在对肝硬化的研究中发现,老年人发病率增加,特别是 45 岁以上男性和老年妇女。乙型肝炎发病隐匿,死亡率高,容易侵犯老年人和体质衰弱者,对肝脏代谢能力下降,尤其是无症状的乙型表面抗原阳性者,应当从肝脏疾病寻找原因,分析是否系药物影响所至。

三、老年人排泄功能生理特征

肾脏是排泄药物及其代谢产物的主要器官。老年肾脏在组织结构和功能上都有明显的变化。年龄的老化,肾实质肾单位的数目、肾小球面积、肾小管长度和容量都相应下降。肾血流在 40 岁以后减少 1.5%~1.9%。大量研究证明:肾小球滤过率随着年龄的增长明显下降。

肾脏功能随年龄增长而改变,这与酶的活性改变有关,如肾上腺功能、血清碱性磷酸酶活性随年龄增长而减退,在动物实验中,碱性磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、葡萄糖-6-磷酸酶及 5'-核苷酶等较大的变化与动物性别有关。衰老对某一器官的酶系统影响并不一致。酶学研究结果将对肾脏机能改变做出解释。

四、老年人机体组织改变特征

(1)中枢神经系统的改变:中枢神经系统的神经细胞再生能力逐步丧失,随着老化细胞数减少,表现在60岁之后脑重量明显减少,70岁、80岁、90岁脑重量减少分别为5%,10%,20%。脑萎缩的直接后果是构成脑的成分减少,而脑室扩大。减少最为明显的部位是大脑、小脑和脑干的黑质和蓝斑核。黑质是控制肌张力的部位,是帕金森氏征易侵犯的部位,蓝斑核是调节睡眠的重要部位,该部位受损,影响睡眠。

神经系统的调节作用在老年机体亦受到抑制,老年人表现嗅觉和味觉的减退,瞳孔缩小,眼球辐辏反射受限制,瞳孔对光反应迟缓而调节反射更为明显。

(2)循环系统的结构与功能的改变:外周阻力增加,如以25岁为100%,65岁增加至280%。总的外周阻力增加,动脉压增高,循环周期时间延长,血流供应不足。流行病学调查提示,引起脑部血液循环障碍的病理变化相对早些,到50~70岁达到高峰。年龄因素在心脑血管病中是重要因素。以脑血栓形成为例,50岁发生率为10%,60岁、70岁、80岁时发生率分别为20%,30%,35%。蛛网膜下腔出血发病率的高峰年龄比脑血栓形成要早。

老年人心脏对各种应激反应,如缺血、缺氧、儿茶酚胺的反应也明显下降,心肌松弛时间减慢。此外,老年人心血管的 α -受体也有相应的改变, β -受体数量也下降(详见本章第四节)。老年人心肌对抗心律失常的药物反应性有明显改变。

(3)内分泌的改变:随着年龄的改变,首先表现为内分泌功能的变化。各种激素可因年龄不同有明显的变化,激素受体的数量也有改变。激素的改变表现在性别上有明显的差异,表现在药物上有昼夜规律的调节。

第二节 老年药物代谢动力学

老年药代动力学(pharmacokinetics in the elderly)是研究老年机体对药物处理的科学,即研究药物在老年人体内吸收、分布、代谢、排泄的过程以及药物浓度随时间变化规律的科学。老年药代动力学的特点是随增龄而降低,主要表现为被动转运吸收的药物吸收不变,主动转运吸收的药物吸收减少;药物代谢动力减弱,药物排泄功能降低;药物清除的半衰期延长,血药浓度有不同程度的增高。

由于老年人与药物作用的复杂性,加之老年机体状态并不随着年龄增长一定发生某种改变,药物也不一定随着年龄的变化而改变其反应性。因此,老年药代动力学只是一个相对概念。从严格的意义上讲,老年药代动力学仅为生理老年机体对药物反应性的改变,如果有疾病发生,则不应属于老年药代动力学的研究范畴。

一、老年人的药物吸收特点

口服为药物最常用的给药途径。一般认为,老年人消化系统的生理学特征改变影响了药物的吸收。但是,老年人消化道的改变究竟对药物的吸收影响到何种程度,尚缺乏专题研究。虽然老年人胃肠功能有明显的改变(如胃液 pH 值增高,肠运动减缓,胃肠血流量减少),但不是影响了所有药物的吸收。水溶性药物经被动扩散或主动转运而吸收,脂溶性药物则是被动扩散而吸收。从磺胺甲噁唑、醋氨酚、保泰松等药物在胃肠道吸收来看,吸收程度并不随着年龄而发生变化,这主要是由于此类药物的吸收属于被动转运机制,而老年胃肠功能改变对这一机制影响不大。所以,应当首先分析药物性质和吸收机制,才能得出正确结论。

一般情况下,胃酸度和药物分子的离解常数(pK_a)决定药物的

电离度,凡属弱酸性药物的吸收可能差,一些在酸性条件下易被分解的药物则有可能被老年人吸收。反之,碱性药物在老年性胃酸低下者中,吸收可能好些。不论何种情况,都要根据“个体”与具体的药物来分析,根据一般规律推断,往往会出现较大的误差。

胃肠道血流量减少对一些药物的吸收影响较大。固体药物在肠溶制剂因崩解时限太长会使吸收减少。由于吸收缓慢,“血药浓度—时间”的关系发生变化,给药剂量与给药时间应当做调整。对液体制剂,血流量对其影响甚微,反之,由于胃肠蠕动减缓,可能吸收的更为充分。

由于神经调节或细胞学方面的原因,老年人胃肠道体液量减少,使一些崩解、溶解困难的药物在胃内需较长时间才能达到“准吸收态”。但是,尽管如此,最终药物的总吸收率或生物利用度未必差别太大。如扑热息痛片、肠溶阿司匹林片,未发现老年人与青年人的吸收有明显差别,只是在达到血药浓度最高水平($C_{\max}$)和最大时间($T_{\max}$)有所差别。因此,从理论上讲,对慢性病、长期用药的情况,吸收速度的差别并不影响疗效,对急重症、抢救病例则要考虑时效关系。

联合用药也会影响药物的吸收,对于老年人联用多种药物,由于药理作用异同所产生的拮抗作用、协同作用以及增加毒性或副作用,将在本章第四节论述。

二、老年人的药物分布特点

老年人药物分布容积(V_d)值比年轻人为低。人体水份无论绝对值或其所占百分比,老年人均比年轻人降低,而脂肪所占比例或绝对值均上升。老年人对麻醉药品敏感性的增高,可能与药物体内分布发生改变有关。

由于老年人血中白蛋白浓度降低是影响药物吸收的另一个重要因素。老年人肝内合成白蛋白减少,与白蛋白结合的药物减少,游离、非结合的药物增多,尤其对蛋白结合率高的药物影响更甚,例如老年人哌替啶血浆游离浓度较年轻人高,因而容易引起呼吸

抑制。华法令也是游离浓度升高,血药浓度增高,这显然与老年人血清白蛋白的浓度下降有关。这对那些与血清白蛋白结合率低的药物,则影响相对小些。由于游离部分药物与相应受体结合,未参与生物转化,因此,真正意义上的药物分布应当指未结合的药物浓度。高度结合($>90\%$)和低分布容积($<0.21\text{ L/kg}$)的药物更易受增龄的影响。

不同脏器和组织的血流速度和血流量也会改变药物分布。老年人每搏心输出量和外周阻力上升,动脉压增高,循环时间延长,大约每增龄 10 年延长 1 秒。研究表明,老年人血脂水平一般都有所升高,血管管腔狭窄,通透性改变。所有这些,都会影响药物的“循环”——即影响药物的分布。

综上所述,药物分布与年龄的关系是一个十分复杂的问题。它受到诸多因素的共同影响:增龄引起的生理、病理的变化,药物的理化特征和蛋白结合率等因素。

研究药物分布的改变,对指导临床用药有重要意义。分布差异,会导致药物动力学参数的改变,如前所述, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ 都会变化,给药方案亦相应调整。

三、老年人的药物代谢特点

定量地研究药物代谢与增龄的关系难度很大,一是由于取材的困难,二是缺乏判断肝脏代谢药物能力的定量的标准,三是影响药物代谢的因素太多。目前只能间接地测定某些或某类药物的原型或代谢型药物浓度,来推测肝代谢的能力。

肝脏某些酶活性的变化也是影响代谢的原因。典型的例子就是安替比林,由于安替比林不与血浆蛋白结合,全部分布于体液,所以安替比林的肝清除率能反映肝脏酶活性的改变。结果表明:65 岁以上的老年人,其 $T_{1/2}$ 明显延长,代谢清除率减少,提示老年人的酶代谢减低。吸烟、饮咖啡能诱导青年人肝内代谢酶,但对老年人却无此反应,说明老年人由诱导物增加肝内羟化酶活性的能力减弱,反映药物代谢能力减低。

药酶活性下降与肝重减轻,有时会同时影响药物代谢。老年抑郁症患者对三环类药物产生不良反应,常见的有体位性低血压,心动过速等,这是由于该类药(如丙咪嗪)在老年人血药浓度很高,半衰期也较长,其代谢物也具有同样的活性。实验结果提示:可能因老年人对这类药肝代谢速率减慢,致使血中药浓度过高,其主要原因就是药酶活性下降和肝脏减轻之故,因此,老年人临床应用此类药用量应减少 $1/3 \sim 1/2$ 。

老年人因肝药酶诱导引起药物相互作用出现的不良反应亦为多见,不容忽视。单胺氧化酶抑制剂能抑制单胺氧化酶的活性,从而减少单胺的脱氨降解,使神经末梢释放的单胺浓度增高。因此,药理作用须待此酶的活性受到一定程度的抑制时方能显现。该类药能与很多药物发生相互作用,因此,在应用时不适宜于老年人。如与拟交感胺类药或含酪胺的药物或食物同时用,可能发生严重的高血压危象。单胺氧化酶抑制剂能增强或延长中枢神经抑制药、麻醉药、抗胆碱药、降压药的作用。此类药可增强三环类抗抑郁药的作用,抑制肝微粒体酶的活性,因而增强同时服用的其他主要在肝内代谢的药物的作用。所以,药酶的作用对肝脏代谢药物的影响是十分重要的。

四、老年人药物排泄的特点

由于肾实质肾单位的数目、肾小球表面积、肾小管长度和容量都相应下降,老年肾脏无论在功能上和结构上都有明显的衰退。肾小球滤过率、肾小管重吸收功能亦随之下降,这对药物及其代谢产物的清除都有影响。有文献报道,以肾小管对葡萄糖的最大重吸收率为指标,测定结果为:30岁时为 $360 \text{ mg}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,而90岁时为 $220 \text{ mg}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。地高辛的清除在老年人中也有明显下降,同时血浆 $T_{1/2}$ 延长。

地高辛是老年人发生不良反应最多的药物之一,特别是伴有肾功能下降的老年人,地高辛是必须进行个体监测的。洋地黄中毒发生率高的主要原因也是肾清除率下降。极性较大的药物易经

肾排泄,消除速率主要取决于肾小球滤过速率。肾功能决定药物的体内消除,也是影响药物血液或组织浓度的主要因素。肾血流量、肾小球滤过率、肾小管排泄和再吸收的改变都会影响药物的肾排泄。因此,以肾排泄为主的药物,半衰期随年龄增高而延长,老年人用药,需减少用量。

抗生素是一类受肾功能影响最大的药物。如老年人用青霉素,半衰期显著延长。已有报道,老年人用头孢唑啉时血药浓度较青年人高,其原因是肾清除率减少所致。氨基糖甙类不良反应发生率 60 岁以上人比青年人高 3~4 倍。

第三节 老年药效动力学

一、药效学的基本理论——受体学说

药效学所研究的是药物对机体的作用机制及作用规律。“受体学说”现已成为公认的药效学基本理论。它既阐明生命现象本质,又可以从根本上解释药物的作用。在解释作用机制、指导临床合理用药以及新药的开发方面,都显示了极为重要的理论和实际意义。

(一)受体的概念

受体(receptor)的定义:凭借特殊亲和力接受药物分子并与其结合引起效应的机体细胞中的大分子,是细胞膜上的蛋白质或酶。受体有两个基本特征,一是具有识别特异性药物(或配体 ligand)的能力;二是药物-受体复合物可以引起进一步的生物效应,即类似锁与钥匙的特异性关系。受体是构成细胞的物质成分,它可位于细胞膜、细胞浆或核中,大多数受体是蛋白质性质的大分子,具有严格的立体专一性,具有能识别和结合特异性分子配体的位点。

(二)配体的特性及配体受体的结合

临床许多治疗药物也属配体。配体与受体结合后产生效应,

主要决定于两种因素,即亲和力 (affinity) 和内在活性 (intrinsic activity), 也称效应力。配体与受体之间必须具有亲和力, 才能形成配体-受体复合体。配体与受体结合后, 激动受体, 使酶系统活化, 经过一系列生物物理及生物化学过程, 最终表现出放大的生理效应。如 β -受体激动剂兴奋 β -受体, 引起腺苷环化酶激活, cAMP 水平增高, 最后表现出兴奋心脏、舒张支气管及血管等作用。其中递质为第一信使, 而 cAMP 则为第二信使。

(三) 受体的分类与药物的关系

受体存在的依据为: 有高选择性和高效激动剂; 有特异性拮抗剂; 不是酶或底物的竞争物。据以上三条要求, 已报告的受体有 20 余种, 根据特异性激动剂和拮抗剂可以区分不同类型的受体, 以特殊的实验方法不仅可以确定受体类型, 而且还可测得受体的数目。以下介绍几种临床常见的主要受体及其与药物的关系。

1. 胆碱受体

分 M 型及 N 型。

(1) M 受体: M 受体外周分布于副交感神经节后纤维及极少数交感神经节后纤维所支配的效应器细胞膜上。中枢内亦有 M 受体, 其他地方少。当外周 M 受体激动时, 据其所处的效应器不同, 可表现为心跳减慢、外周血管扩张、血压下降、出汗、流涎、缩瞳、肠蠕动增加、支气管及子宫平滑肌收缩等。目前常用的 M 受体激动剂仅有匹罗卡品, 用于治疗青光眼; 但阻断其效应的拮抗剂用途很广, 如阿托品、普鲁本辛、后马托品等。M 受体功能与学习、记忆密切相关。老年人或由于某些病理因素致脑缺血坏死等, 使得 M 受体数目、功能减退, 故常出现记忆力下降甚至老年性痴呆。也有报道应用抗胆碱药引起健忘, 因此, 研究开发中枢拟胆碱药用于抗衰老、巩固和恢复记忆功能具有广阔的应用前景。

(2) N 受体: N 受体存在于神经节和肾上腺髓质 (N_1) 和运动神经末梢神经肌肉接头的突触后膜上 (N_2)。 N_1 受体兴奋时交感及副交感神经同时被兴奋, 同时加之肾上腺髓质的肾上腺素释放增多, 故效应很复杂, 主要表现优势支配的神经兴奋效应, 如外周