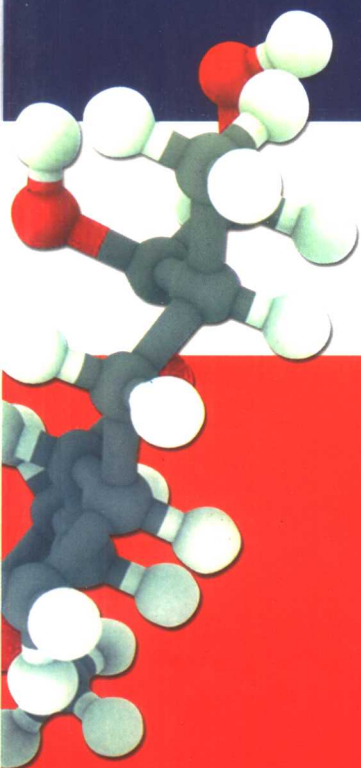
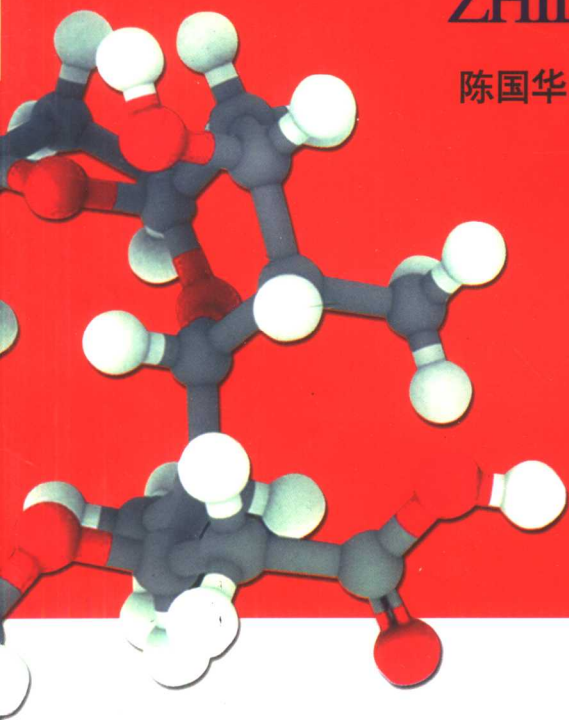




中西医结合 老年心血管病 治疗学

ZHONGXIYI JIEHE
LAONIAN XINXUEGUANBING
ZHILIAOXUE

陈国华 马洪胜 唐 勇 张 军 主编

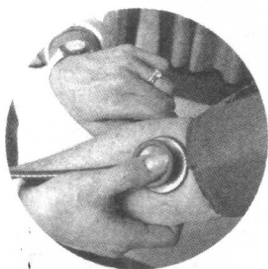




中西医结合 老年心血管病治疗学

ZHONGXIYIJIEHE
LAONIANXINXUEGUANBING
ZHILIAOXUE

陈国华 马洪胜 唐 勇 张 军 主编



山东科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中西医结合老年心血管病治疗学 / 陈国华等主编.
— 济南: 山东科学技术出版社, 2006. 8
ISBN 7-5331-4565-8

I. 中... II. 陈... III. 老年病: 心脏血管疾病—
中西医结合疗法 IV. R540.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 125140 号

中西医结合老年心血管病治疗学

陈国华 马洪胜 唐 勇 张 军 主编

出版者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号
邮编: 250002 电话: (0531)82098088
网址: www.lkj.com.cn
电子邮件: sdkj@sdpress.com.cn

发行者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号
邮编: 250002 电话: (0531)82098071

印刷者: 山东新华印刷厂潍坊厂

地址: 潍坊市潍州路 753 号
邮编: 261008 电话: (0536)2116928

开本: 787mm×1092mm 1/16

印张: 26

字数: 580 千

版次: 2006 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 7-5331-4565-8

R · 1240

定价: 40.00 元

主 编	陈国华	马洪胜	唐 勇	张 军
副主编	于国华	李 峰	李志玲	徐 梅
	陈 亮	肖俊成	刘金凤	高明军
	胡德宏	胡德建	潘光辉	韩晓玲
编 委	马洪胜	于国华	王有森	台培春
	刘金凤	刘传亮	刘淑真	刘海英
	齐 波	李 峰	李志玲	邱大石
	牟延光	杨秀英	张 军	张华芳
	张新才	张俊刚	张建武	肖俊成
	姜丽萍	陈国华	陈 亮	周衍菊
	胡德宏	胡德建	唐 勇	高明军
	高瑞灏	徐 梅	徐海年	柴 萍
	黄 静	曹 娟	韩晓玲	鲍庆秋
	谭学军	潘光辉	黄建东	苏志德
	夏世信			

在人类社会跨入 21 世纪的同时,中国也悄然步入了老龄化社会。我国的人口老龄化是在经济还不够发达的情况下到来的,而且人口老龄化趋势发展很快,高峰期我国的老年人口比例将超过 31%,严重的老龄健康问题摆在政府、医院、大家面前,如何应对老年健康问题的诸多对策中,实施“健康老龄化”不啻为一项重要的战略举措,实现“健康老龄化”,不但是现在的老年人要健康,而且未来的老年人也要健康。老年人的健康水平提高了,是老年人的福气,也是国家的福气,是每一个家庭的福气,是全民的福气。

心脑血管疾病是危害人类生命和健康最主要的疾病,根据近年有关资料统计,我国每年因心脑血管疾病死亡者占死亡病因的半数左右,而高血压、脑卒中和冠心病是心脑血管疾病的代表性疾病。

本书编著者参考了国内外大量的相关文献,结合祖国医学的精华和他们近年来的工作实践与体会编著了《中西医结合老年心血管病治疗学》一书。该书内容新颖实用,不但适合从事心血管病、老年病及急症等相关专科的临床医师、研究人员等阅读参考,也是广大中老年朋友的良师益友。相信本书也一定会为实现健康老龄化做出自己的贡献!

陈志军

山东省老龄办助理巡视员
山东省老年学学会副会长兼秘书长
山东省老年健康协会会长

我国已进入老龄化社会,老年性心血管疾病成为危害人们健康的主要疾病。老年人具有不同的生理病理及患病特点,对诊治要求更高。《中西医结合老年心血管病治疗学》对老年人关注的动脉粥样硬化、脂质代谢紊乱、高血压病、冠心病等疾病中西医结合诊治的进展及研究成果作了翔实介绍,反映了当今老年心血管医学中西医发展的最新水平,在目前老年医学书籍中颇具特色。

今后,宏观医学与微观医学结合、循征医学与经验医学结合、医疗个体化个性化,以及与人文融合的医学,是医学发展的方向,中西医结合是很好的发展路径。相信本书的面世将对老年心血管疾病的防治及老年医学的发展会有很好的促进作用。

丁书文

于山东中医药大学附属医院

Contents

目 录

第一章	老年人心血管系统解剖与生理特点/1
第二章	老年人用药原则与特点/5
第三章	老年心血管病流行病学特点/18
第四章	老年人动脉粥样硬化的防治/25
第五章	老年人血脂变化特点与调脂药物/37
第六章	老年人血流动力学监测/49
第七章	老年心血管疾病的治疗性生活方式改变/56
第八章	老年冠心病的危险因素及干预 /61
第九章	老年稳定性心绞痛/72
第十章	老年非 ST 段抬高急性冠脉综合征/83
第十一章	老年急性心肌梗死/89
第十二章	老年冠心病的介入治疗/100
第十三章	老年冠心病的外科治疗/108
第十四章	老年人心脏性猝死/117
第十五章	老年心肺脑复苏/134
第十六章	老年人充血性心力衰竭/145
第十七章	老年人心源性休克/155
第十八章	老年人急性肺水肿/166
第十九章	老年人快速性心律失常/176

Contents 目 录

第二十章	老年人缓慢性心律失常/193
第二十一章	老年人心律失常的射频导管消融治疗/199
第二十二章	老年人工心脏起搏/235
第二十三章	老年心房颤动/251
第二十四章	老年高血压/261
第二十五章	老年低血压/280
第二十六章	老年主动脉夹层/285
第二十七章	老年肺动脉栓塞/294
第二十八章	老年心脏瓣膜病/305
第二十九章	老年感染性心内膜炎/317
第三十章	老年心肌病/328
第三十一章	老年心肌炎/340
第三十二章	老年晕厥/348
第三十三章	老年多器官功能衰竭/353
第三十四章	老年周围血管病/365
第三十五章	老年人酸碱失衡与水、电解质紊乱/382
第三十六章	中西医结合治疗老年冠心病/399

第一章

老年人心血管系统解剖与生理特点

心血管系统包括心脏和血管。心脏是一个由心肌组织构成并具有瓣膜结构的空腔器官,是血液循环的动力装置。在生命过程中,心脏不断做收缩和舒张的周期活动,舒张时容纳静脉血返回心脏;收缩时为其中的血液提供流动的能量,使血液从心脏射入动脉,并在外周血管内流动。

血液在心脏和血管按一定的方向流动,周而复始,称为血液循环。血液循环的主要功能是完成体内物质运输、激素调节和维持机体内环境的相对恒定。

心血管系统在生命过程中经历着发育、生长、衰老及死亡的必然进程。在老年时,其形态结构、生理功能、代谢均发生老化的改变,这也是人至老年之后容易发生心血管疾病的生理、病理基础。有些疾病为常见多发病,且病死率甚高。

人们普遍认为,衰老引起心血管结构及功能的改变是老年人较多患心血管疾病的主要原因。有人提出老年性心脏病变(senile heart disease 或 presbycardia)这一名词,并以此解释某些无明显心血管疾病的老年人因应激而出现的心功能不全。然而,单纯由于心血管的衰老而引起临床疾病这一观点并未被大家接受。实际的情况是与衰老有关的心血管结构及功能改变增加了疾病发生的机会,使症状及体征容易出现,并且影响其临床过程及最终预后。老年人心血管变化受到疾病、生活方式及衰老三方面的影响,而其中更

主要的是前两者。

研究老年心血管系统结构、生理功能改变的目的是为探讨老年心血管疾病发生、发展规律、衰老机制、老年心理学、老年社会学以及有效防治老年疾病奠定基础。

一、老年心血管结构的变化

1. 心脏的变化 随着年龄的增加,心脏大小有一定改变。正常老年人的心脏可萎缩、保持不变,或呈现中度或重度肥大。而且,老年人心脏大小可能与体重、身高有关。

有资料表明,老年人左室壁增厚,特别是室间隔增厚明显。与30岁比较,25%的80岁老年人左室壁增厚,胶原含量增加;左心室腔轻度增大;左心房随年龄增长而增加。通过对病人做系列的追踪观察,X线检查发现心影随年龄增长而轻度增大。但是,这种增大仍属临床正常范围之内。

正常衰老的心肌色泽稍深,心肌纤维中黄褐色斑、脂褐素增多,有“褐色心”之称。心包下脂肪增多,心内膜增厚,心瓣膜也随增龄而变硬。组织学可见胶原和弹性纤维增加,脂肪细胞显著增多,有些部位呈肿瘤样团块。增多的脂褐素为胞浆内黄褐色颗粒,位于细胞核的二极,一般认为其由溶酶体酶和线粒体衍变而来。希夫过碘酸(periodic acid-schiff, PAS)染色可见心肌纤维呈嗜碱性变性,苏丹Ⅲ染色见泡沫样脂肪细胞。

心瓣膜随增龄而增厚、变硬,主要见于二尖瓣和主动脉瓣,这与常年承受较高压力有

关。三尖瓣及肺动脉瓣则较少受累。

有研究表明,老年前期出现轻度瓣膜钙化,老年组瓣膜钙化明显加重。老年退行性心脏瓣膜钙化主要累及左心瓣膜。主动脉瓣病变主要表现在瓣膜主动脉侧内膜下,轻者呈弥漫的米粒状或针状钙化灶;重者钙化斑块可填满瓦氏窦,使瓣膜活动受限,二尖瓣钙化主要见于二尖瓣后叶心室面与左室壁联结处的心内膜下。

光镜下瓣膜退行性改变起自基底部,主要累及瓣环及瓣膜纤维层,其特点主要是瓣膜中钙盐沉着均伴有先期发生的自深层到浅层的胶原纤维黏液样变性及脂质聚集,严重的钙斑主要见于主动脉瓣叶中部及远端,二尖瓣则以瓣环钙化为著。王丛容等在对老年退行性心脏瓣膜钙化进行病理学研究后报告,主动脉瓣叶、二尖瓣叶钙化在50~60岁组检出率分别为41.3%、46.3%,60~70岁组为73.4%、60%,70~80岁组为81.7%、63.8%,80~90岁组为92.7%、85.4%。组间比较,差异非常显著。

老年心瓣膜的脂质沉积、胶原变性和钙化,使瓣膜变形,瓣叶交界处粘连,影响了瓣膜的正常活动。老年人常因主动脉瓣硬度增加而引起射血时收缩期杂音,严重者可影响血流动力学,甚至诱发心功能不全。

正常衰老过程中,传导系统的变化主要见于窦房结,位于腔静脉附近的右心房内。解剖学检查所见,老年人窦房结起搏细胞和希氏束中肌纤维数目减少,结缔组织和脂肪组织增加,房室结及远端束支变化不明显。有研究观察到75岁后窦房结细胞仅为正常人的10%。窦房结功能障碍多发生于老年人,严重者可出现窦性心动过缓或病窦综合征,随年龄增长发病率也增加,是否与窦房结解剖学改变有关尚未获证实。

窦率随增龄而减慢,但从资料看,老年组中严重窦缓者并不如年轻组的多。有研究统计,明显窦缓者,40岁以上占2.5%~5.8%,

40岁以下却占9.3%,而23~27岁男性医学生中则占24%。1980年Camm等对75岁以上106例老年人进行动态心电图监测,其中有心脏症状但行动仍能自理者,心率为50~100次/分者占73%,<50次/分者占10%,其中7/11仅发生于入睡后,有35%老年人在24小时内心率波动不超过10次/分。

2. 血管的变化 老年人的动脉壁随增龄而变得僵硬。这种变化并非由于同时存在的动脉粥样硬化,而是因为管壁弹力蛋白与胶原数量及性质变化所致。老年人主动脉及其他大动脉中层弹力组织减少、胶原增多,动脉壁内胶原与弹力蛋白的比例增加,这不仅导致动脉弹性减小,变得僵硬,而且也使之扩张、延长及伸展。老年血管的另一个特征性变化为动脉中层内钙盐沉积,这也是使动脉壁变得僵硬的原因之一。在老年人,一些较小的动脉,包括冠状动脉,常有内膜增厚,从而使管腔狭窄,血流减少。但有人认为,由于老年人的脏器经历了退行性改变,所需血流量减少,这一变化不致引起严重后果。老年人动脉收缩压增高,以致脉压加宽,周围血管的阻力也增加。随着年龄的增长,动脉粥样硬化的发病率及严重程度均增加。然而,还没有足够证据说明衰老过程与之有关。

3. 血液成分的变化 随着年龄增加,血液成分也发生一定改变,表现为血浆量、血液体积减少。60岁以上者的造血活性降低50%,这可能是由于骨髓体积减少,一些造血组织被脂肪和结缔组织取代之故。衰老对红细胞生成的影响较对白细胞生成显著,因此,老年人红细胞、血红蛋白、血细胞比容数量有一定降低,粒性白细胞也有一定减少,且功能降低,对感染的易感性增加。此外,红细胞的可塑性降低,对渗透压的抵抗力降低。随年龄增加,血小板聚集增强,溶解纤维蛋白活性降低,血液凝固性增强。

二、老年心血管功能改变

心血管功能和心排血量受多种因素的影

响,其中包括前负荷、后负荷、心肌收缩力、心率、冠脉血流量等。这些因素通过生物或物理机制对心肌与心室的调节而起作用。实际上,它们是相互地而不是单独地发挥作用。

1. 前负荷 前负荷是决定心室容量从而影响心肌收缩功能的各种因素,如心肌纤维的伸张、舒张末期的容量及充盈压等。随着年龄的增长,心肌内纤维组织增多,因而心肌顺应性减弱。心肌顺应性决定房室之间的压力差阶,从而影响心室的充盈速度。应用一些先进的检查方法如超声心动图、核医学、多普勒超声等,可观察到老年人心脏舒张早期充盈率明显减少。若以 80 岁的老人与 20 岁的青年相比较,心脏舒张早期充盈率减少可达 50%。尽管舒张早期的充盈率减少,但老年人心脏舒张期的充盈以及心脏搏出量并未明显减少。这是因为老年人的心脏舒张末期充盈率有补偿性增强。这种补偿机制是通过增强心房收缩,更多地发挥心房作为辅助泵的作用而实现的。加强的心房收缩及减弱的心室顺应性是产生第四心音的机制。因此,老年人容易听到第四心音。

2. 后负荷 当心肌收缩时,心肌纤维缩短的程度与其所承受的负荷成反比。心脏收缩以后,对抗心肌收缩的力量称为后负荷。后负荷分为心脏的与血管的两个部分。心脏的后负荷是由舒张末期的容量来决定的,而舒张末期容量也是影响前负荷的一个因素。舒张末期心室内血量决定收缩开始的心室半径及心室射血时的室壁张力。血管的后负荷才是血管经常承受的压力,也即周围血管阻力。有的研究报告随年龄的增长,周围血管阻力增加,但有人则认为不然。

一个可以反映血管僵硬程度的指标为脉搏波速度,该指标随增龄而增加。由于老年人的主动脉管壁明显僵硬,脉搏波速度增快,从周围返回心脏的压力波来得较年轻人早,使主动脉根部的压力继续增高,并出现较晚的高峰。所以,老年人主动脉波中收缩期的

压力峰值较高,且出现较晚。这一变化可能是老年人收缩期血压增高的原因之一。

3. 心肌收缩力 增龄对心脏收缩有影响,其大多数资料是从大鼠动物模型取得的。在经受低度刺激时,老龄鼠的心肌仍能保持其收缩力。老龄心肌的肌原纤维对钙离子的亲和力不变,而且在心肌激动后肌浆内钙离子的增加与增龄也无关。老龄心肌的收缩时间延长,这与肌浆网去除钙离子的速率减慢有关。老龄心肌的动作电位时间延长,但与收缩时间延长无关。老龄心肌的三磷酸腺苷酶活性降低,这可能与离体老龄心肌等张收缩时的缩短速率降低有关。然而,这些关于心肌激动收缩偶联机制与肌原纤维生物化学的变化只是对老龄的适应,而不是老龄退行性改变所致。此外,衰老心肌对强心甙及交感神经 β -受体兴奋的变力反应也减弱。

4. 冠脉血流量 这是一个影响心脏功能的因素。目前还没有不同年龄无冠心病者在休息时冠脉血流量比较的资料。但如果冠脉未有病变,则其血流量不致有变化。因此可以认为,健康老年人的心脏功能不会由于这一因素而受到限制。

5. 心率 增龄不会引起静息时的心率变化。心率变化一般受交感神经及副交感神经调节。没有冠心病者在昼夜 24 小时内的心率自发性变异随增龄而减少。此外,有报告增龄使内在心率(进行交感及副交感神经阻滞)减慢,20 岁时的内在心率为 104 次/分,45~55 岁时则为 92 次/分。在老龄老人,随呼吸出现的窦性心律变化也减少。

6. 射血分数、心搏量及心排出量 以上所述说明老年人的心脏射血分数及心搏量不致下降。如果老年人能保持与年轻人相似的收缩末期及舒张末期容量,那么休息时的射血分数就不会减少,即使有收缩压增高,也在正常范围。

心排出量是由前负荷、后负荷、心肌收缩力、冠脉血流量及心率诸因素决定的。因此,

老年人在休息时的心排出量也不应减少。但有人报告老年人的心排出量有所减少。这可能是其他原因所引起。其中有心脏病的,如严重冠心病及高血压,或非心脏的因素如脂肪比例增多及基础代谢低而对血流的需求减少。

三、老年心血管储备功能

1. 自主神经的调节 老年人的心血管储备功能如有减少,是因为前后负荷及心肌收缩力等因素之不足或自主神经失调所致。在没有疾病的老年人,自主神经对心血管功能的调节是有效的,因而心排出量能够满足需求增加的需要。老年在应激时,自主神经就发挥调节作用。例如从平卧位到直立位或体力活动时,胆碱能调节作用减少,肾上腺能调节作用增加。老年人血浆内儿茶酚胺水平常有增高,而且在应激时剧增。增加幅度较年轻人较大,也说明在老年人应激时自主神经调节是起作用的。

2. 运动的影响 运动对心血管储备功能有促进作用。尽管老年人可显示运动量及氧耗量的减少,但在不同的人有明显差别。体格条件较好的老年人,其运动量及氧耗量可相当于甚或超过体格条件较差的年轻人。由此可见,差的体格条件可使运动量及氧耗量降低,而好的体格条件可推迟增龄对心血管储备功能的影响。持久的体格锻炼可以改善氧耗量及心脏功能,这主要是通过加大动静脉氧差,从而使组织摄氧量增多而达到的。

3. β -肾上腺能的调节 β -肾上腺能的调节对心血管功能有重要作用。它能增加心脏

收缩力并缩短收缩时间。由于 β -肾上腺能的刺激,心率也明显增快。此时心脏收缩时间必须缩短一些,这样可使心室在较短的舒张期内得到适当的充盈。老年人对 β -肾上腺能调节的反应比年轻人差。给老年人及年轻人静脉滴注同样剂量的异丙肾上腺素后,老年人心率及射血分数的增加都不如年轻人。如从动脉注入异丙肾上腺素,老年人前臂动脉的扩张不如年轻人,因而其血管阻力也较高。尽管老年人对 β -肾上腺能调节的反应较差,但许多老年人在运动时心搏量有所增加,因此即使其心率增快不多,仍能保持必要的心排出量。

总的说来,大多数健康的老年人在休息状态下心血管功能可以满足维持血压及血流量的需要。在休息时心率没有变化。心脏大小基本上与年轻人相同,但心室壁稍厚,这与心肌细胞增大有关。虽然在舒张早期充盈减少,但在舒张末期心房收缩加强以补偿充盈,从而使老年人的心室充盈量保持正常水平。随年龄增长收缩期血压增高,但收缩末期容量及射血分数未有变化。体力活动能力随增龄而有所下降,但究竟是否因心脏储备减少所致尚不能肯定,可能更多的是由于其他因素。老年人运动时心率增加不多,但因心搏量有所增加而仍能保持必需的心排出量。从动物实验及人体观察了解到,老龄心脏最明显的生理变化是对 β -肾上腺能调节的反应较年轻人差,而对 α -肾上腺能调节的反应则未有变化。

第二章

老年人用药原则与特点

老年人患病率增加,与年龄相关的疾病增加,并常有多种慢性疾病与新患疾病同时存在,如心血管疾病、癌症、老年性痴呆症、糖尿病和骨关节炎等,因此老年人同时服用多种药物的机会增多。而老年人机体的老化和各器官特别是心、肝、肾等脏器的功能衰退,使老年人对药物的吸收、分布、代谢和排泄过程与年轻人明显不同,引起不良反应或毒副作用的几率增大。

据资料报道,65岁以上的老年人约占总人口的10%,而且有日益增长的趋势,而用于老年人的医药费用却占总医药费用的23%;老年人的病床占用率约33%,且占用

时间也较长;老年人因患多种疾病,治疗时应用药物的品种也较多,约有1/4老年病人同时用药4~6种,因此不良反应的发生率也较大,且与用药种数成正比。据统计,不良反应及毒副作用发生率20~29岁为3%,40~49岁为7.5%,而70~79岁增加至21.3%。所以,老年人用药必须根据其生理特点正确应用。我国人口日趋老龄化,老年人用药问题值得注意。

本章从老年人的药物代谢动力学入手展开讨论,对老年人用药的原则和特点、某些药物对老年人的影响,以及老年人应用中药的原则与特点进行论述。

第一节 老年人药物代谢动力学特点

不少药物在老年人比在青年人(指30岁以下)更易引起副作用。经研究表明,其副作用的发生多属于药物代谢动力学方面的原因,只有少数药物的副作用属于药效学方面的原因。因此,给老年人用药时,了解老年人的药物代谢动力学特点很重要,合理用药才能减少或避免副作用的发生。

一、药物的吸收

药物吸收的快慢和多少,与给药途径、药物理化性质及吸收环境等密切相关。药物的吸收主要有三条途径,即消化道吸收、注射部位吸收和呼吸道吸收。

1. 消化道吸收 口服药物经胃肠道的吸

收多属被动转运。分子量愈小,脂溶性愈大。非解离型药物易被吸收,解离型药物不易被吸收。由于胃液的pH对弱酸或弱碱药物的解离度有一定的影响,因而可影响其吸收。在肠道吸收的药物,可受胃排空速度及肠蠕动的影 响。此外,肠道血流量也可影响药物的吸收。

2. 注射部位吸收 是指通过皮下、肌肉和静脉给药后的吸收,其吸收的快慢与血流量和药物的剂型有关。

3. 呼吸道吸收 小分子脂溶性、挥发性的药物如乙醚或异丙肾上腺素等,可从肺泡上皮细胞迅速吸收,达到治疗作用。

在以上三条途径中,影响老年人药物吸收的主要是消化道吸收。与青年人相比,老年人的胃酸分泌减少,胃排空时间延长,肠蠕动减弱,血流量减少,这些都会影响药物的吸收。特别是在胃的酸性环境水解而生效的前体药物,在老年人缺乏胃酸时,其生物利用度将会大大降低。老年人常用泻药,它可使药物在肠道的吸收减少。但经研究表明,大多数药物在老年人无论其吸收速率或吸收量方面,与青年人并无显著差异。

二、药物的分布

影响药物在体内分布的因素为血流量、机体的组分、体液的 pH 值、药物与血浆蛋白的结合及药物与组织的结合等。药物的体内分布不仅会影响药物的储存及消除速率,也会影响药效和毒性。

经研究发现,30 岁以后的心输出量每年递减 1%,而血流量的减少可影响药物到达组织器官的浓度,因而有可能影响药物的效应。但是,这一因素与其他因素相比,不居重要地位。

体液总量随年龄增大而减少,但减少的是细胞内液(它反映了功能细胞的减少),而细胞外液量并无改变,因而对药物的分布影响不大。

30 岁时,机体的非脂肪成分体重达峰值,随后则依年龄的增长而降低。在男性,30~50 岁之间每年递减 0.12kg,50 岁以后每年递减 0.45kg。但是,机体的脂肪成分体重在 30 岁以后则逐年递增。在女性,非脂肪成分体重的变化不像男性那么大,30 岁以后每年递减 0.2kg,但脂肪成分体重的增加却比男性明显。因此,老年人应用在脂肪分布的药物如地西泮,其分布与性别明显相关。体液的 pH 值,青年人(20~29 岁)为 7.40,而 80~89 岁者为 7.368,但这微小的变化不致于明显影响药物的分布。

老年人血浆蛋白含量随年龄增长而有所降低,青年人为 40g/L,而 65~70 岁者可减至

30g/L 左右(视营养状态、膳食及疾病状态而定)。但在老年人,药物与血浆蛋白的结合率变化不大。因此,在老年人单独应用血浆蛋白结合率高的药物时,血浆蛋白含量的降低对于该药在血浆中自由药物浓度的影响并不明显,而在同时应用几种药物时,由于竞争性结合,则对自由药物的血浆浓度影响较大。虽然在青年人也会有这种影响,但在老年人这种变化更大。例如未结合的水杨酸盐浓度,在未服用其他药物的老年人,占血浆总浓度的 30%,而在同服其他药物的老年人则可增高至 50%。由于竞争性结合,药物之间的相互作用,可引起另外的问题,如磺胺类药物可在血浆蛋白结合部位竞争性置换降血糖药物甲苯磺丁脲,使后者游离型药物骤增,可诱发低血糖。因此,老年人用药时应多加注意。

药物在老年人的表观分布容积(Vd)可能因上述各因素而稍有变化。

三、药物的代谢

肝脏对药物的代谢具有重要的作用。老年人肝血流量减少,是使药物代谢降低的一个因素。25 岁以后,肝血流量每年递减 0.5%~1.5%,65 岁老年人的肝血流量仅为青年人的 40%~50%,90 岁者则仅为 30%。也有报道,20 岁以后肝血流量每 10 年减少 6%~7%。至于肝药酶(P-450)活性的变化,实验研究表明,其活性随老年动物增龄而下降,但尚缺乏人体的实验资料。

在临床用药中,发现有些药物(特别是具有首过效应的药物)在肝脏的代谢受年龄的影响较大,但要提出它与年龄的关系却十分困难,因为对于肝脏代谢药物的功能,缺乏像肾功能那样(如肌酐清除率等)的指标。虽然近年来有人以安替比林的代谢(它可分布于全身体液,不与血浆蛋白结合,而完全经肝氧化清除)来反映肝药酶的活性,但影响安替比林代谢的因素很多,因此用它作为指标说明肝功能,其可靠性稍差。

另外,老年人的功能性肝细胞减少,对药

物的代谢也有一定影响。

因此,给老年人应用被肝代谢的药物如氯霉素、利多卡因、普萘洛尔、洋地黄毒甙等药物时,可导致血药浓度增高或消除延缓而出现更多的副作用,故需适当调整剂量。在给老年人应用某些需经肝脏代谢后才具有活性的药物时(如可的松在肝脏转化为氢化可的松而发生作用),更应考虑上述特点而选用适当的药物(如应用氢化可的松而不用可的松)。

四、药物的排泄

肾脏是药物排泄的重要器官,老年人的肾脏组织、肾血流量、肾小球滤过率、肾小管分泌功能等变化均可影响药物的排泄,从而影响药物在体内的浓度和机体消除药物的时间。药物代谢动力学在老年人用药的影响方面,排泄是较重要的因素。

肾脏重量在40~80岁之间要减少10%~20%,主要是由于肾单位的数量和大小减少所致,如肾小球表面积减少,近曲小管长度及容量均下降。肾血流量在40岁前无大变化,40岁以后每年递减1.5%~1.9%,65岁老年人的肾血流量仅为青年人的40%~50%。肾小球滤过率在50~90岁间可下降50%。肾小管分泌功能,在30岁时为360mg/(min·1.73m²),而90岁则为220mg/(min·1.73m²)。

老年人肾脏的上述巨大变化,大大地影响药物自肾脏的排泄,使药物的血浆浓度增高或延缓药物自机体的消除,因此老年人用药更易发生副作用。由此提示,给老年人用药时,要根据其肾功能(肾清除率)调整用药剂量,或调整给药的间隔时间。

第二节 老年人用药原则

老年人往往随增龄而多病共存。据有关报道,患2种以上疾病的占85%左右,3~4种疾病的占50%以上。治疗时应用药物的种类也较多。约有1/4老年病人同时用药4~6种,最多达10种之多,导致较高的副作用发生率,有报道约15%左右,且发生率与用药品种数成正比。药物是治疗疾病的重要手段,但药物也不是用得越多越好,药物相互有协同作用,也有拮抗作用,使用不当还有毒副作用。据统计,有500多种药物能造成肝脏不同程度损害,服用后会引起肝炎症状或肝功能异常。老年人组织器官和生理功能衰退,对药物代谢动力学,药物耐受性影响较大。因此,老年人用药安全问题显得更为突出。老年人用药时应注意以下原则。

一、用药的合理化及个性化原则

1. 药物选择应有明确的指征 必须仔细分析患者症状,了解患者病史,作出正确的诊断,然后结合患者现在的用药情况,明确用药

指征,选择合理的药物。可用可不用的药物,以不用为好,如有些临床症状如失眠、抑郁等,可通过调整生活习惯、生活环境、人际关系而得到改善。老年习惯性便秘相当多见,若通过食用富含纤维素的食物,加强腹肌锻炼能得以治疗的就尽量不用药。因此,老年患者除急诊和器质性病变外,应尽量减少用药。

2. 尽量减少联合用药 老年患者进行药物治疗时,要应用最少药物的最低有效剂量,同时应用的药物以不超过4种为宜。因为作用类似的药物常具有类似的不良反应,当作用类型相同或不良反应相似的药物合用时,常出现药物作用相加或不良反应增强,如抗抑郁药、抗精神病药、抗胆碱药、抗组胺药都具有抗组胺作用,合用后作用相加可发生口干、视物模糊、便秘和各种神经症状等。而镇静药、利尿药、降压药、血管扩张药合用,可造成老年人低血压,故应尽量减少合用。

3. 避免应用不适合老年人的药物 老年人应用巴比妥类、镇痛新均可引起精神错乱, 生胃酮易引起体液潴留和心力衰竭, 胍乙啶可引起体位性低血压, 氯噻酮引起尿失禁, 利血平可引起抑郁。同时, 老年人因肾功能下降, 对药物的代谢能力减弱, 应尽量避免使用肾毒性大的药物, 如氨基糖甙类、万古霉素、多黏菌素类等。四环素可使肾功能不良的老年人尿素氮升高, 应避免使用。因此, 老年人在日常用药时应注意以下几类药物的特点。

(1) 解热镇痛药: 非甾体抗炎药因老年人的胃排空的时间延长, 胃 pH 值升高, 胃肠血流量减少, 药物与胃黏膜接触时间延长, 易导致上消化道出血和溃疡穿孔。曾有报道 1 例老年患者服用 75mg 阿司匹林即引起消化道出血。老年人对吗啡的止痛作用更为敏感, 其等剂量效应比年轻人高 3~4 倍。由于吗啡的中枢抑制作用, 70 岁以上的老年人宜慎用, 必须使用时首次剂量不能超过成人的 2/3。老年人使用对乙酰氨基酚和吲哚美辛时, 其半衰期延长, 阿司匹林的血药浓度达峰时曲线下面积均随年龄而增长。在 70~100 岁的老年人中, 保泰松的血浆消除率较年轻人为低。其他解热镇痛药如布洛芬、双氯芬酸, 老年人与年轻人无明显差别。而萘普生因老年人的蛋白结合力低, 同剂量的血药浓度比年轻人高 1 倍, 易发生毒性反应。长期服用非甾体抗炎药还可以引起肾脏损伤。服用非甾体抗炎药物 2 周以上, 可出现小管间质性肾炎, 多发生于高龄、糖尿病、高血压等病人。长期服用者肾乳头坏死率达 18%~57%。服用非那西汀镇痛混合剂达 3 年以上即可引起止痛剂肾病(肾乳头坏死、慢性间质性肾炎、泌尿系上皮肿瘤及肾动脉粥样硬化性狭窄), 其 5 年生存率为 70%, 并发肾盂癌者 10 年生存率 < 50%。女性病人发病率是男性病人的 6~7 倍, 40~60 岁为高发年龄。因此, 老年人服用解热镇痛药时必须小心调整剂量和给药时间。

(2) 抗微生物药: 应用抗微生物药治疗老年人感染时, 与年轻人有以下不同之处: ①感染的病原体种类不同。②老年人体内水分少、肾功能差, 容易在用药剂量与年轻人相同的情况下造成高血药浓度和毒性反应。③体外实验敏感而实际疗效不肯定, 因老年人的免疫球蛋白水平低、防御功能差。④广谱抗生素易导致菌群失调。

老年人免疫能力低下、抵抗力差, 患感染性疾病的机会多, 一旦患病应早期应用有效的抗菌药物控制感染。用药前最好做培养和药敏试验, 明确致病菌后再有针对性地使用抗菌药物。若实验室找不到致病菌, 给老年人使用抗菌药物不能少于 5 天, 也不宜多于 14 天。老年人发生感染时, 应首选杀菌药物, 如青霉素及其衍生物。根据病人肾脏、肝脏情况和心血管功能确定用药剂量。有些药物全部由肾脏排出, 老年人常有肾功能减退。老年人的肾脏改变主要是肾组织进行性萎缩, 重量减轻, 肾血流量减少, 肌酐清除率下降。如长期足量给药, 可能在体内蓄积, 如链霉素、庆大霉素、卡那霉素、氯霉素、强力霉素等。60 岁以下者使用卡那霉素或庆大霉素时不良反应发生率分别为 2.5% 和 4.8%; 60 岁以上老人使用时, 其不良反应发生率则分别为 12.5% 和 12.5%。其不良反应以肾功能衰竭最为严重。原有肾脏疾患的老年人使用卡那霉素, 可产生不可逆转的耳管损害而致聋。青霉素除过敏反应外, 在抗菌药物中最为安全的, 但由于老年人肾小球滤过率和肾小管分泌功能随着年龄的增加而下降, 有人报告老年人中青霉素和羟氨苄青霉素的半衰期相当于青年人的 2 倍。由于老年人肝功能减退, 在肝脏代谢或部分代谢的抗生素如四环素、红霉素、氯霉素等在老年人的半衰期也更长, 相应肝脏毒性也增加。

(3) 心血管系统药: ①强心甙类药物: 这是老年人常用的药物, 其毒性反应也较为常见。地高辛是强心甙类药物中最常用的, 老

年人毒性反应发生率明显增多,用强效利尿剂是促使其发生的主要因素。经观察研究,老年人控制房颤每日平均量为0.32mg,青年人则为0.42mg。以上剂量还只适合老年人肾功能正常者。地高辛过量表现为心律失常、心动过速、房室分离或心动过缓等毒性反应,用药时要特别注意观察。②降压药:首选缓和的降压药,从小剂量开始,仔细观察对药物的反应而调整剂量,必要时加服其他降压药。在用药过程中,要注意测量血压以防引起低血压。老年人对低血压的压力感受器反应不正常,周围静脉压力低,加之高血压影响交感神经功能,更易发生体位性低血压。可乐定、甲基多巴、胍乙啶、利血平均可发生此不良反应,故需慎用。钙拮抗剂具有广泛的首过效应,老年人对其清除率降低,且老年人应用钙拮抗剂的降压作用比年轻人强,可能由于老年人对压力感受及交感反射的反应降低所致,也可能由于药代动力学的变化而使血药浓度高于年轻人。③抗心律失常药:老年人对奎尼丁的总清除率比年轻人减少35%,但分布容积和蛋白结合力无差异,提示老年人的奎尼丁维持量应减少。老年人利多卡因的半衰期比年轻人长,此变化系继发于老年人的分布容积大,血清清除率无差别所致。建议老年人使用利多卡因时采取低滴注速率,必要时监测血药浓度。研究发现,老年人用普罗帕酮时,同剂量所得平均血药浓度比年轻人高,心电图与心脏传导异常发生率也较高。因此,老年人的剂量宜减少,一般以每天450mg左右为宜。④血管紧张素转化酶抑制剂:老年人对血管紧张素转化酶抑制剂一般耐受良好,但肾功能不良时慎用,以免引起肾功能衰竭或血钾过高。⑤ β -受体阻滞剂:老年人对多种 β -受体阻滞剂包括普奈洛尔、阿替洛尔、索他洛尔、普拉洛尔的清除率低,稳态血药浓度增高。普奈洛尔主要由肝脏清除。全身清除率的减少,可能由于衰老所致的肝脏血流量减少所致。美托洛尔也经

肝脏清除,其半衰期延长。纳多洛尔主要经肾脏排出,老年人因肾小球滤过率降低而导致其清除率减少,半衰期延长。但相对来说, β -受体阻滞剂的安全范围还是比较大的。研究表明,老年人的 β -受体的结合力减弱,因此 β -受体阻滞剂对 β_1 -肾上腺素能受体的阻滞作用也相应减弱,故要达到与年轻人相同的 β_1 -受体阻滞作用需增加剂量。相反,半衰期增加对 β_2 -受体影响较小。因此对 β -肾上腺素能作用而言, β -受体阻滞剂药代动力学变化受药效学变化的抵消,实际应用中无需调整剂量。

(4)利尿药:利尿药在老年人体内的药代动力学研究尚不充分。噻嗪类利尿药与呋塞米均经肾脏排泄,其清除率在老年人中可能降低。虽然预期由于老年人肾功能减退而疗效可能降低,而不良反应可能增加,易失钾,还常有失水和低血压。因此,老年人应用利尿药时剂量应适宜,且应定期检查电解质。由于利尿药易引起电解质及代谢方面的不良反应,故不作为降压药首选的单一用药,可与转换酶抑制剂、钙拮抗剂或 β -受体阻滞剂配合使用。

(5)抗凝药:华法林在相同血药浓度下,其抗凝血因子合成的作用在老年人和年轻人之间有明显的差异,老年人对华法林更为敏感。临床要达到相同的抗凝效果,老年人所需的华法林剂量比年轻人少,而肝素对老年人的作用却比年轻人差。

(6)抗癫痫药:由于老年人血浆蛋白浓度较低,65岁以上的老年人比45岁以下者的苯妥英钠蛋白结合率减少2%~20%,从而使血浆中游离药物浓度增加。此外,老年人对苯巴比妥的血浆半衰期延长。

(7)精神类药物:由于老年人智力减退,反应迟钝,在应用镇静、催眠药时比年轻人更易发生不良反应。老年人神经系统去甲肾上腺素及乙酰胆碱系统功能减弱,前者易使老年人在应用抗抑郁药时致体位性低血压,后