

E·T·麦克唐纳

[英] 著

J·B·麦克唐纳

岳天立 于烽生 麦凯 译

曾繁典 岳天立 校



老年用药

科学普及出版社广州分社

老年用药

E. T. 麦克唐纳

[英]

著

J. B. 麦克唐纳

岳天立 于烽生 麦凯 译

曾繁典 岳天立 校

科学普及出版社广州分社

内 容 简 介

本书第一部份介绍人体进入老年期后,生理功能的改变和由此引起的机体处置药物能力的变化。第二部份按系统介绍了老年病人常用的或对老年病人治疗较危险的各类药物,重点是年龄对这些药物药效学和药理学的影响。第三部份是处方后的问题,主要介绍有关影响病人顺应性的因素和改善顺应性的方法。本书的主要目的旨在帮助解决为老年人用药时经常遇到的困难。

本书主要供涉及老年病人诊治的临床各科医护人员及医学院校学生阅读,也可供药理、药剂工作者参考。

老年用药 DRUG TRETMENT IN THE ELDERLY

E.T.MACDONALD

岳天立 于焯生 麦凯 译

【英】

著

曾繁典 岳天立 校

J.B.MACDONALD

责任编辑: 蔡卓之

封面设计: 何贯之

科学普及出版社广州分社出版发行

广东省新华书店经销

(广州市应元路大华街兴平里三号)

广东省韶关新华印刷厂印刷

787×1092毫米1/32开 11印张 220千字 印数: 1—6500册

1987年5月第一版

1987年5月第一次印刷

统一书号: 14051·60642

定价: 2.30元

译者的话

随着社会进步和生产力的发展，人的平均寿命普遍地延长了，不论国内、国外，老年人口的比例均在不断增高，且这种趋势还在发展中。统计资料表明，老年人用药的机会显著多于青年及成年人，故此其因用药不当发生问题的可能性也明显增多。逐渐增多的资料表明，人体进入老年期后，某些生理功能发生改变并伴有机体处置药物能力的改变，使某些药物的药效学和药理学发生量的甚至是质的变化，治疗指数降低，不良反应发生率增高。因此，就用药而言，老年人是一类特殊的人群，应该象重视儿童用药那样地重视老年用药。鉴于当前医护人员及药工人员对因年龄引起的生理改变和伴随而来的药理学、药效学的改变了解不够，国内尚缺这方面的专著，因此较全面地介绍这方面的知识是迫切需要的，翻译本书的目的即在于此。

本书是John Wiley & Sons公司出版的《老年人疾病的处理》丛书的第一卷，于1982年在英、美等5国同时出版。该书特点是内容简明扼要、重点比较突出，既有基础知识介绍，又密切结合临床实践。该书收集了到80年代初期为止有关老年人用药的许多资料，重点是介绍老年人常用的或对老年人治疗比较危险的药物，正如该书前言所指出的，该书的主要目的旨在帮助解决为老年人用药时每天遇到的困难。

为了忠实于原著，除第十一章作了个别词句的删节外，本书均按原文译出。对原书存在的个别错处，译者按原始文献核对后已予以改正。为了便于读者查阅原始文献，原书各章所

附的参考文献都仍附上，并保留了原文中插入的文献出处。

本书的第三、八、九、十各章由于烽生译，第十一、十二章由麦凯译，其余各章及前言均由岳天立译。全书最后由岳天立进行通读整理。同济医科大学曾繁典主任校对了全书的大部份章节，陈安良教授对本书的翻译给予了热情鼓励。

限于译者的能力和水平，本书疏漏之处在所难免，希望读者批评指正。

1985年8月于第二军医大学

前 言

就用药而言,老年人是一类特殊的人群,他们处置药物的能力有所改变,通常伴有多种病理变化。在儿科对于剂量的改变人们给予了很大的注意,遗憾的是没有对老年人的用药剂量给予同样的重视,否则可以避免许多不良反应甚至死亡。

老年人用药是个大问题,并且还在与日俱增之中。目前在英国65岁以上的人达750万,其中75岁 以上的有 270 万, 85 岁 以上的有45万。据估计在80岁以上的人中有20%伴有严重精神不正常。国民保健事业每年花在药物上的费用约1000万英镑(其中40万花在那些从未服用的药上),约30%是用于65岁以上的患者。惊人的统计数字是:75岁以上的人有75%是常规用药者,其中2/3的人每天用药1~3种,其余的经常使用4~6种药物。有人估计75岁以上的妇女37%是经常使用精神性药物。最惊人的是老年病房的病人中有10%直接起因于药物引起的疾病。有人发现药物的不良反应发生率随着年龄的增长而急剧上升,在20~29岁范围内发生率低于3%,而在70岁以上的发生率达21%。对住院病人的调查当然未包括社会上大量的因用药带来不必要痛苦的人在内,这种调查应当更困难,因为还有错用药物的情况。

造成上述情况的原因是多方面的。药厂通常没有认识到适用于一般患者的制剂对老年人可能完全不适用;而医护人员常常不了解年老引起的生理变化,及伴随而来的药动学和药效学的改变。

许多老年医学家常挖苦地说,他们在治疗上的最大成功

是通过停用别人给患者使用的药物而取得的，这些药物实质上起了使病人中毒的作用。对于为老年病人用药的医生来说，他们明确的责任是对所用药物的药理作用要有足够的了解，并真正懂得药物作用是如何受到由于年龄和疾病引起的机体功能改变的影响。老年病人的症状常常不明显或给人以误解，在没有明确诊断的情况下开始治疗常常会带来灾难性的后果。同样必须记住的是药物不是解决社会或经济问题的“灵丹”。

本书分为三大部份，第一部份是关于年龄伴随的生理改变，和由此带来的机体对药物处置的改变。第二部份是关于各种临床情况下药物的应用，本篇所列药物按机体系统分类，并不包括所有各类药物，而主要是涉及老年病人常用的药物或对老年患者治疗有特别危险的药物。第三部份是关于处方后的问题：病人的顺应性、处方习惯及包装等，以及这些因素是如何对老年人用药产生影响的。

书本收集了一些新的可靠的研究资料，但本书的主要目的是解决某些老年病人用药时每天遇到的困难。

(岳天立 译 曾繁典 校)

目 录

译者的话	(1)
前 言	(1)
第一章 老年生理	(1)
第二章 年龄与药物处置	(27)
第三章 作用于中枢神经系统的药物	(76)
第四章 作用于心血管系统的药物	(141)
第五章 抗菌素和老年人	(183)
第六章 代谢性和内分泌疾病	(196)
第七章 肌肉骨骼系统疾病	(218)
第八章 胃肠道系统疾病	(243)
第九章 呼吸系统疾病	(254)
第十章 肾脏疾病	(268)
第十一章 病人顺应性的背景	(282)
第十二章 处方和包装问题	(295)
第十三章 非顺应性的发生率	(312)
第十四章 改善顺应性的方法	(326)

第 一 章

老 年 生 理

人们熟悉老年人外观上发生的变化，如驼背、皱皮、头发灰白和花眼，但更重要的是由于生命器官功能降低而引起的变化。这些变化将按系统叙述。其主要生理变化归纳于表1.1，但有几点共同之处需首先考虑。

表1.1 随年龄增长出现的解剖和生理上的主要变化

心血管系统

- 心脏色素增加
- 心输出量下降
- 心搏出量下降
- 循环时间延长
- 最大心输出量下降
- 外周血管阻力增加

中枢神经系统

- 神经原数目减少
- 脂褐质沉积增加
- 儿茶酚胺合成减少
- 单胺氧化酶活性增加
- 大脑耗氧量减少
- 大脑血流量减少

呼吸系统

- 胸壁顺应性降低

残气量增加
肺活量降低
强迫呼气量及最高呼气速率降低
动脉血氧分压降低
对缺氧和高碳酸血症反应性降低
细胞免疫性降低

胃肠道系统

肝和内脏血流量减少
肝氧化功能降低
细胞色素P450减少
酶诱导反应减弱
血清白蛋白减少
胃pH上升

肾脏系统

肾脏血流量减少
小球滤过率降低
肾小管细胞功能降低

内分泌系统

外周葡萄糖利用降低
醛固酮分泌减少
考的索生成减少
促甲状腺素(TSH)对促甲状腺素释放激素的反应性降低(男子)
肾上腺雄激素的分泌随年龄增长而减少
三碘甲状腺氨酸水平随年龄增长而降低

随着年龄增长, 全身组织会出现共同的组织学改变: 细胞数减少, 剩余细胞变大, 组织结构的不规则性增加。当年龄从25岁增长到70岁, 全身细胞总数估计减少30% (Goldman, 1971)。与此同时, 伴有基础氧耗量相应的下降 (Shock 等, 1953)。机体总蛋白和细胞内水份也有相似的减少 (Lesser等, 1963; Moore等, 1963), 但细胞外液和血容量则不变 (Edelman和Leibman, 1959)。从青春期开始二性平均体液含量出现显著差别并持续终生。这主要是体内脂肪含量不同的缘故 (Forbes 和Reina, 1970)。图1.1为机体主要组成部份随年

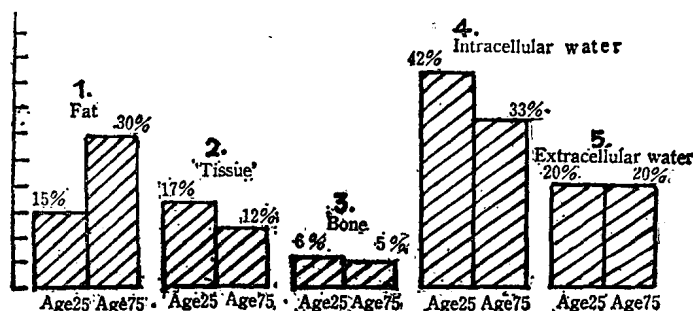


Fig. 1.1 Alteration in the main body components with age

图1.1 随年龄增长机体主要组成部份的变化

1. 脂肪 2. 组织 3. 骨骼 4. 细胞内液 5. 细胞外液

龄增长而出现的变化。

随着年龄增长, 体内钾的绝对或相对含量均减少。这也是由于脂肪组织相对增加和非脂肪组织减少的缘故 (Forbes 和Reina, 1970)。机体非脂肪组织的减少随着年龄而加速。在60~70岁的男子体内非脂肪组织比25岁时减少12公斤, 在同样情况下妇女仅减少5公斤。

局部血液灌注量随年龄增长而减少。部份原因是由于组织需要量减少，部份原因是由于血管供应网的改变(Landowne和Stanley, 1960)。

有时虽然整个组织单位仍保持完整，但随着年龄增长其效能降低。外周神经系统神经传导时间随年龄增加而延长，可能就是一个最好的例子。

心血管系统

1955年Brandfonbrener等进行了一个有关心血管动力学特征随年龄增长而发生变化的研究，发现30岁后心脏逐渐出现解剖学上的改变：色素增加，心内膜变厚，胶原和弹力纤维增加。这些改变即使在老年通常也不足以引起血流动力学的混乱。年龄每增长1岁，心输出量下降1%，搏出量下降0.7%，25~65岁上述二项指标累积降低30~40% (Brandfonbrener等, 1955)。循环时间延长，心率通常不变或略降。心脏收缩期延长，尤其是等张收缩期，因此耗氧和能量需要增加(Landowne等, 1955)。其总的结果是心脏效率下降，即需要较高的能量供应而作出较低的功。心脏对应激的适应力也降低：最大心输出量下降，运动后恢复时间延长(Montoye等, 1968)。运动时血压升高和搏出量增加以代偿老年人心率最大增长幅度的降低(Gramath等, 1964)。静息状态动静脉氧差也增加。

血管系统也有相当的变化。全身或肺部的外周血管阻力均随年龄增长而增加，这是由于血管弹性降低的缘故。这种改变使收缩压较之舒张压上升更多(Harris, 1970; Master和Lasser, 1961)。脉搏波速度降低，血液向各器官的分布改变。为维持脑血流量的不变，肝肾血流量减少，在30~80

岁这种减少约达18%(Ritschel, 1976; Flood等, 1967)。

肾脏系统

肾脏生理的改变是药物在老年人易产生出毒性反应的最重要原因之一。大多数药物及其代谢产物是由肾脏排泄的, 肾功能损伤对药物排泄会产生极不利的影响。关于年龄对肾功能影响的最完整的研究是由Davies和Shock(1950)进行的, 他们的发现已为其他较小规模的研究所证实(Cockcraft和Gault, 1976; Val, Pilsum和Seljeskog, 1958)。肾组织显示年龄依赖性的减少30%(Roessle和Roulet, 1932), 这是由于总的肾单位数减少。随着年龄增长, 通过组织肥大而进行代偿的能力下降(一侧肾切除后对侧肾代偿性肥大的最大值从50%降至30%)。在20~90岁间肾血液灌注量下降56%, 同期肾小球滤过率从123毫升/分钟/米降至65毫升/分钟/1.73平方米, 药物排泄几乎呈平行下降。肾血流量和小球滤过率的下降使滤过分数增加。

肾小管细胞功能总的下降约40%。如葡萄糖重吸收下降48%, 碘司特(diodotrast)排泄下降44%。这二项指标和小球滤过率的下降间有密切联系。但另一项主要的小管功能试验——对氨基马尿酸排泄试验, 则与小球滤过率无密切关系。根据上述结果, Miller等(1951)认为虽然总的肾血流量下降, 但血液分布到肾排泄和支持部份的比例不随年龄而改变。

体内每日肌酸酐的产生量直接与整个机体肌肉内磷酸肌酸的贮存量有关。这种贮存量随年龄增长而下降。肌酸酐的排泄取决于小球滤过, 随年龄增长几乎直线下降。在30~90岁间下降约50%(平均从24毫克/公斤降至12毫克/公斤·24小时)。血清肌酸酐水平反映了二个因素(生成和排泄)间的平衡, 而

这二种因素皆因年龄增长而下降，故血清肌酸酐浓度不是一种反映排泄能力的理想指标。一个70岁的和一个25岁男子的血清肌酸酐水平可能相同，但是前者的肾脏功能仅为后者的1/2，而这种功能在排泄药物上无疑是十分重要的。

尿量变化不影响肌酸酐的清除。在青年人，蛋白摄取量和运动均增加肌酸酐清除，但是随年龄增长，这二个因素的影响逐渐变弱直至最后消失(Val Pilsum 和 Seljeskog, 1958)。从20岁左右开始出现性别间血清肌酸酐水平的差异，随后终生保持相对恒定。某些证据表明严重肾损伤的患者有一种负反馈能力，即随着血清肌酸酐浓度增高，机体产生肌酸酐的量下降(Goldring和Chasis, 1944; Moller等, 1928)。目前还不知道年龄对这种反馈有何影响。

尿比重随年龄增长而下降(Flood等, 1967)，平均从1.032(25岁)降至1.024(80岁)。肾脏浓缩尿的能力取决于小管细胞的完整和髓质部位渗透压梯度的维持。尿最高渗透压从1040M(20岁)降至750M(80岁)。肾脏对抗利尿激素的反应性亦随年龄增长而下降(Miller等, 1953)。

Adler等(1968)发现老年人能维持正常酸碱平衡，但适应范围较窄。酸负荷排泄较慢，血清碳酸氢盐的抑制延长，产生氨的能力多少有些降低。碱负荷的排泄亦有类似改变。

胃 肠 道 系 统

年龄可以引起胃肠和胆道功能的某些改变。这些改变对于机体处置药物的影响正逐渐被阐明。图1.2所示为随年龄增长胃肠道系统发生的主要变化。

在60年代，主要由Bender(1964, 1968)进行的研究发现

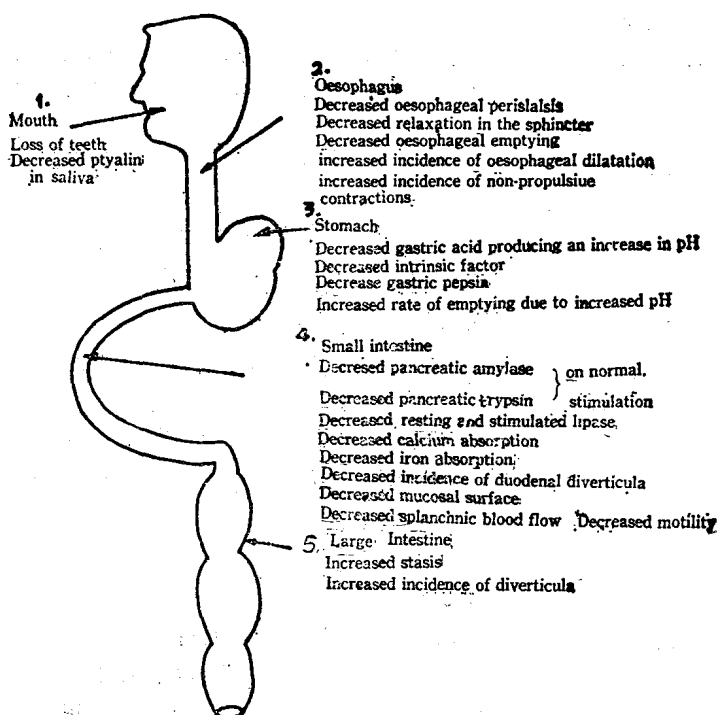


Fig. 1.2. The main changes in gastrointestinal function with age

图1.2 随年龄增长胃肠道功能发生的主要变化

1. 口

掉牙，唾液淀粉酶减少

2. 食道

蠕动减少，括约肌松弛度降低，排空减慢，食道扩张发生率增高，非推进性收缩发生率增高

3. 胃

胃酸分泌减少，pH上升、内因子分泌减少，胃蛋白酶活性降低，因pH增高而使胃排空加快

4. 小肠

对正常刺激引起的胰淀粉酶和蛋白酶分泌减少，静息及刺激时脂酶分泌减少，钙、铁吸收降低，十二指肠憩室发生率增高，粘膜表面积减少、内脏血流量减少、肠道运动减弱

5. 大肠

运动减弱，憩室发生率增高

年龄对那些靠主动吸收机制吸收的物质有相当的影响(表1.2)。但是绝大多数药物是由被动扩散机理吸收的，迄今几无证据表明这种吸收方式有何年龄相关性的降低。

表1.2 年龄增长对主动吸收性物质吸收的影响

化 合 物	改 变	备 注
半乳糖	吸收延缓	
甲基纤维素	吸收减少	
右旋木糖	吸收正常或减少(?)	
钙	吸收减少	因胃酸减少
铁	吸收减少	因胃酸减少
维生素B ₁	吸收减少	动物实验结果
葡萄糖	吸收减少	动物实验结果

肝脏和胆道系统

随年龄增长平均肝重下降，约从1930克(30~40岁)降至1000克(90岁后)(Calloway等，1965)。组织学的变化有：巨实质细胞数增加，细胞基本结构变得更不典型，伴有畸形核、多核仁、核包涵体和双核的细胞数增多(Carr等，1960)。

与组织学改变相反，年龄对肝脏功能的影响了解不多，报导的结果常常有矛盾。肝血流量随年龄增长而显著降低

(每岁下降0.3~0.5%)(Geokas和Haverback, 1969)。对于在肝脏迅速代谢的药物来说, 这种变化可引起血药浓度明显增高(Castleden et al, 1975)。肝酶活性受年龄显著影响, 由多基因控制的微粒体氧化功能(Whittaker和Evans, 1970)随年龄增长而显著下降。但是受多形控制的非微粒体肝乙酰化功能(Evans等, 1960)似不受年龄影响(Farah等, 1977)。参与药物代谢最重要的酶系之一——细胞色素P450随年龄增长活性降低, 这可能是老年人药物反应发生率较高的一个重要原因。由药物引起的药酶诱导现象也随年龄增长而降低(Salem等, 1978)。

迄今未发现血清转氨酶或胆红素水平与年龄有关(Kampmann等, 1975; Leask等, 1973)。Leask等报导血清碱性磷酸酶活性增高, 但已有人对这一发现提出疑问, 因为不能肯定在观察对象中已将患有骨骼疾病的人排除了。有人发现磺溴酞钠(BSP)滞留时间随年龄增长而延长(Freston和Englert, 1967)。随后有人(Thompson和Williams, 1965)进一步肯定了这一现象, 并发现肝脏的贮存功能随年龄增长而降低, 其分泌能力相对正常。

内分泌系统

年龄每增加10岁时, 机体口服葡萄糖的耐量下降约0.33毫摩尔(Gregerman, 1967), 葡萄糖耐量试验2小时时血糖浓度75岁较25岁高1.7毫摩尔/升, 这种改变认为是由于葡萄糖外周利用减少的缘故。胰岛素耐受试验在老年人产生较长时间的低血糖。

甲状腺功能也显示与年龄相关的改变。老年人甲状腺对放射性碘的蓄积降低(Gregerman和Solomon, 1967), 这