

· 药物相互作用 ·

老 龄 病 人 药 物 相 互 作 用

M. R. P. Hall (英国南安普敦大学医学院)

许士凯译 张大庆校 张紫洞审

一、前 言

药物不良反应(ADR)发生率随增龄而增加,这早已为人们所认识。而且用药越多则越可能引起ADR。在伦敦皇家内科医师学院工作组的“老年用药”的报告中指出ADR发生率是不恰当处方用药的直接结果。实际上,Williamson研究的受试者中有80%由于服用处方药物而住院。不过居家老年人亦有类似的情况,Moira和Dingwall-Fordyce在一次随机抽样调查中发现,56%的老年人服用1~3种制剂,15%服用4种以上,仅28%的老年人未用处方药品。我们在南安普敦的调查结果与此相似(表1),对居家老年人的随机抽样调查发现,61%的老年人服用1~3种制剂,19%服用4种以上,20%则未服用。不过本调查样本中,75岁或75岁以上的老年人所占比例较大(表2),同时也包括自己开方用药的。这可能是不服药老年人所占百分率较低的原因。有趣的是只有一位75多岁的妇女不服用药物。同时也应注意到,服用药物数目因年龄老化而递增。对原始调查样本中263例进行达二年多时间的研究后发现,所服用药物种数从每人1.7种增至2.1种,增加20%。鉴于大多数老年人服用药物常在一种以上,药物相互作用的危险性必然随之增加(表3)。

二、相互作用类型

英国国家药方(BNF)(1984)将药物相互作用分为三种类型:药学的、药代动力学的与药效学的型式。

表1 研究开始时服药种数

服药种数*	总百分率(%)
0	20
1	61
2	
3	
4	19
5	
6	
7~12	
总计 673	100

*平均每人服用二种制品

表2 两年中受试者的年龄范围

服药者人数	不服药者人数
男性: 65岁+69(个)	男性: 65岁+16(个)
75岁+48(个)	75岁+13(个)
女性: 64岁+57(个)	女性: 65岁+13(个)
75岁+46(个)	75岁+1(个)

表3 263例受试者两年观察期服药概况

服药品种数	初期服药(%)	末期服药(%)
0	24	16
1~3	64	62
4或4种以上	12	22
平均:1.7种/人		平均:2.1种/人

(一) 药学的相互作用

当二种药物同时投予时,如同存于输液中或药物与输液起反应时,便会产生药学的相互作用。虽然需要考虑到这种类型的相互作用,但由于比较少见,故本文不作介绍。

(二) 药代动力学的相互作用

药代动力学的相互作用是指第一种药物(有时称作主药)的体内处置被第二种药物或沉淀药物所改变。其结果导致第一种药物的效果不是减弱就是增强。但由于吸收、分布、代谢或排泄受到干扰,故能引起药物效应的增强或减弱,而沉淀药物可能通过一种以上机理产生此类相互作用。

1. 吸收

由于大多数药物是通过被动扩散而吸收,故而与吸收有关的相互作用显得不十分重要。尽管抗胆碱能药可以增加某些药物的吸收,但肠蠕动的改变只起着较小的影响。四环素类易于与钙、铝、镁和铁等形成螯合物,以致发现四环素的血药浓度下降。因此,抗酸药不宜与四环素同时服用。

2. 代谢

有几种药物如异丙肾上腺素和氯丙嗪等可以在肠壁经过硫化氧化反应或硫酸结合反应,使它们失活。维生素C本身受到硫酸结合反应,并能抑制具有相同代谢途径的其他药物的硫酸结合,如扑热息痛,从而提高血药浓度水平。虽然这种代谢方式未必有重要的临床意义。更为重要的是通过肝脏的首过代谢。多数药物通过肝微粒体酶的氧化作用而代谢,若这些酶已被诱导则酶促作用可增强,而药效会减弱。象心得安和美多心安一类脂溶性较高的 β -阻滞剂代谢广泛,且具有较高的首过清除率。所以酶导药物可提高清除率和降低生物利用度。心得安清除率也受到肝血流量的影响,而其他能够改变肝血流量的药物如苯苯吡嗪可增高 β -阻滞剂的血浆浓度。对某些高血压患者这是一种有利的相互作用。至于利多卡因,心得安可使之产生毒性,也会使氯丙嗪的血药浓度增高。

3. 分布

药物相互作用可能起因于组织结合和转运机制的改变。蛋白结合率高的目标药物可被沉淀药物所置换出来,从而使目标药物有

更多的活性形式存在。这可以解释口服抗凝血药(如华法令)与非甾体抗炎药或降血糖药如磺脲类之间所发生的相互作用。与此相似同样如三环类抗抑郁药类在神经组织内结合,并可阻断胍乙啶等肾上腺素能阻滞剂的降压作用。

4. 排泄

肾脏排泄对于那些主要经由肾脏排泄的药物如地高辛和抗生素类是极为重要的。例如由于奎尼丁的作用,地高辛的血浆浓度可平均成倍增加。保泰松可减少氯磺丙脲的肾清除率,这两种药物均通过肾小管主动分泌。同理,速尿和利尿酸可减少庆大霉素的排泄。

(三) 药效学的相互作用

药效学型相互作用可以是直接的或是间接的。就直接作用而言,沉淀药物或目标药物均作用于同一系统,如乙醇与作用于中枢神经系统的药物。又如留钾利尿药类同时给药或合用氯化钾时,相互间作用而引起高钾血症。 β -阻滞剂可增强许多抗心律失常药如异搏定、双异丙吡胺和利多卡因的药效,增加诸如心肌抑制、心脏衰竭、低血压、心动过缓和心收缩不全等的危险性。

间接作用包括二种类型:其一,在药物相互作用过程中,由于沉淀药物引起体液与电解质平衡的某些改变,这就会影响目标药物的药效,例如利尿药由于引起低钾血症而增强强心甙的作用。其二,沉淀药物可改变器官的结构,例如若同时给予抗凝剂则易引起胃肠道糜烂或溃疡的药物就会加重出血的机会。

三、讨 论

毫无疑问,在老年人中会发生药物相互作用。我们只需考察一下他们的部分用药方案,便可清楚相互作用如何产生(表4)。Williamson证实,能引起这类反应的主要药物类别依次为利尿剂、抗抑郁药、安定药及拟精神病药、洋地黄类药物、安眠药、镇静

药和抗惊厥药、解热镇痛药、降压药、控制震颤和强直症药物等,不过最后两类药更易发生药物相互作用。

潜在的危险究竟有多大?我们通过对263名受试者的调查(表5)后发现,最大的潜在危险源自心血管类药物,即 β -阻滞剂与降压药之间可能发生药物相互作用(表6)。同样,其他潜在的常见药物相互作用可能与非甾体抗炎药有关(表7),也与精神治疗药物(表8)和支气管扩张药有关。

无论如何,我们必须考虑药物的作用及与它们之间可产生的相互作用,同时还应记住老年人患病具有多种的病理学基础,这样

表4 病人用药方案

病人甲	病人乙
华法令*	甲氰咪胍*
甲状腺素	氨苯喋啶*
苯妥英*	速尿*
速尿*	地高辛*
甲苯吡草*(Mianserin)	氯甲噻唑*
羟基安定*	硫酸亚铁
扑热息痛	Paramol 118*
	钙剂 + Vit D

*可能产生相互作用的药物

表5 最易引起不良反应的药物

药物	百分率 (n = 263例)
洋地黄	7
利尿药	35
抗抑郁药、安定药 精神病治疗药、安眠药 镇静药、抗惊厥药	27
镇痛药	40
降压药	6
震颤与强直控制药	-
抗生素	-
皮质激素	3
胰岛素与降血糖药	5

就需选用几种药物以维护他们的健康与独立自主。

我们不应害怕相互作用而阻碍我们开处方应用适当的药物。然而,当开处方时我们应当知道人体是如何处置每一种药物的,而且尽量少用药物确实很有必要。

表6 研究始、末服药人数

药物或药物类别	研究初总人数 T(1)	研究末总人数 T(2)
心血管药物	159	195
地高辛	18	18
心得安或其他 β -阻滞剂	23	22
利尿剂士钾	67	91
钾盐	17	20
血管舒张药	16	25
降压药	15	16
其他心血管药	3	3

表7 研究始、末服药人数

药物或药物类别	研究初总人数 T(1)	研究末总人数 T(2)
镇痛药	107	106
扑热息痛	18	14
阿司匹林	17	22
非甾体抗炎药	30	31
Distalgesic	17	14
其他	25	25

表8 研究始、末服药人数

药物或药物类别	研究初总人数 T(1)	研究末总人数 T(2)
精神病治疗药物	73	71
镇静药与抗精神病药	30	32
抗抑郁药	18	17
安眠药	25	22

(参考文献略)

[Drugs and Aging《药物与老化》,P191~196, 1986 (英文)]