

## 編後語：

隨著年齡之增加，身體的生理功能隨之遞減，對藥物動力學及藥物藥效學之變化亦隨之受到影響；加上罹患多種慢性病，老年人同時服用多種藥物的情形亦相當普遍，發生藥物不良反應或產生交互作用的機會大為增加。本期主題「老年人的用藥問題」即是針對這些議題作一廣泛性的探討，冀望對臨床工作者面對日益增多的高齡病患有所助益。（本期主編為劉秋松醫師）

# 老年人藥物不良反應

林志學醫師，劉秋松醫師

中國醫藥學院附設醫院家庭醫學科

## 前言:

老年人的藥物不良反應 ( Adverse drug reactions;ADR ) 是臨床上極為令人關心的課題。根據統計，全世界老年人 ( 指 65 歲以上 ) 大概佔總人口 12% ，但其藥物使用量卻佔 35% ；平均處方數為年輕群的 3 倍 [1] 。內科住院的老年病人有 5.2% 是因藥物不良反應所造成，相對的，小於 65 歲的組群只有 3.2% [2] 。許多研究也顯示老年人藥物不良反應的發生率較高。在考慮老年病人藥物不良反應之臨床後果的嚴重度，每位醫師都應極為謹慎小心，以避免不必要的藥物不良反應發生。

## 定義:

世界衛生組織(WHO)定義 ADR 為:當人類使用藥物在預防、診斷、或治療疾病時，或者用於修正生理機能時，正常劑量下發生的任何有害及非期望發生的反應稱之為藥物不良反應。

## 影響因素:

老年病人藥物不良反應的影響因素，至少包括：使用藥物的種類、數目、並存的疾病、藥物與藥物交互作用，藥物動態學與藥理作用的改變。

老年人通常有多種慢性疾病像高血壓、心臟衰竭、關節炎、慢性肺阻塞性疾病、糖尿病。由於他們有多重處方並同時可能服用成藥，而造成老年人的藥物不良反應的發生率較高。研究發現只服用二種藥物，其藥物不良反應是 6% ，但如果增加至 5 種藥物，則發生率高達 50% [3] 。

儘管年齡與藥物不良反應有正比關係，但年齡並不是唯一因素。例如 Classen et

al 研究發現 964 位住院病患中， 65 歲以上患者有 14% 發生藥物不良反應事件[2]。但其發生率與年齡或健康狀態無關，而是與疾病有多少種及服用藥物的數目種類有關。

老年人因為肝實質變小、肝血流減慢、腎臟對藥物廓清率減低，對有上述情況之病人，劑量投予必須減少，否則很容易引起藥物不良反應。雖然老年人藥物不良反應常歸咎於其生理廓清率變差，但個人的生理功能才是預估其藥物治療利與弊的重要指標。無論如何，多種疾病和多種藥物治療才是構成藥物不良反應主因。

### 藥物不良反應可以分爲四大類：

- 1.原發性(Primary)：乃因單一藥物的有效治療劑量太狹窄所造成的，如 Digoxin, Theophyllin。
- 2.次發性(Secondary)：因為同時使用二種藥物之交互作用所造成的不良反應，如 Digoxin+ Quinidine,  $\beta$ -blockers+ Prazosin, Warfarin+ Quinidine。
- 3.藥物戒斷症候群(Drug withdrawal syndromes)：突然停止某種藥物所造成的，如  $\beta$ -blockers withdrawal angina。
- 4.非藥物本身作用(Extrapharmacologic effects)，如服用 Benzodiazepine(BZD)的病人可能會增加跌倒骨折之風險。

### 常見之老年人藥物不良反應：

臨床上，對老年人的任何藥物使用都應謹慎而為，下列藥物尤應注意：保鉀之利尿劑、降血壓藥( Angiotensin converting enzyme inhibitor、alpha 和 beta-adrenoreceptor blocking agents)、非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)、毛地黃、抗心律不整藥物、中樞神經作用藥物、降血糖劑與抗凝血劑。

#### 一.胃腸道副作用：

NSAIDs 廣泛使用於關節炎，老年人使用 NSAIDs 幾乎佔 43%[4]，雖然這類藥

物其結構各異；但它們卻有相類似的治療效果（如止痛、抗發炎、退熱）和相同的副作用，包括胃腸道出血和消化道潰瘍。

在一項研究中，使用 NSAIDs 的病人在內視鏡檢查中，23%有胃潰瘍或上消化道出血[4]。對於年紀超過 65 歲以上老年人，其十二指腸潰瘍出血通常與服用 NSAIDs 有關，特別是已有上消化道病史之老年人。然而病人上消化道出血，通常只有輕微上腹痛或不舒服的症狀。

另外使用類固醇也會增加消化性潰瘍與腸胃道出血發生率，特別是病人已經有胃炎症狀或同時服用 NSAIDs。對於有胃潰瘍的病人服用治療關節炎之 NSAIDs 必須十分小心，藥物必須使用最低劑量且治療時間越短越好，服用時最好與食物一起服用，且要注意大便是否有血，以使不良反應降至最低。

## 二 意識障礙：

BZD 使用於失眠、鎮靜、抗焦慮、癲癇或酒精戒斷症候群，不論住院病人或非住院病人使用都極為普遍，包括老年人。BZD 是住院病人常見的藥物不良反應，亦是藥物不良反應造成住院的重要藥物之一。

老年人由於生理功能的改變，對 BZD 藥物動力學所造成的改變，一般而言是肝臟的生體轉化（biotransformation）和腎排泄（excretion）減少，半衰期延長和游離型藥物濃度百分比增加，使用 BZD 引起的中樞神經抑制作用較年青人強，不良反應的頻率較高，不良反應可能造成的後果也更為嚴重。

因此老年人使用 BZD 時，初始劑量應從較小的劑量開始，以較緩慢速度增加劑量。以安眠為目的之 BZD 使用應避免病人在白天裡出現昏睡、智能障礙、注意力不集中、運動機能失調等不良反應。BZD 在長期使用以後，在體內會逐漸累積，研究報告指出，半衰期較長的 BZD 比半衰期短的更容易引起此不良反應[5]。

在老年人 BZD 的使用，所造成的中樞神經抑制作用，藥物的半衰期並不是主要的因素，還包括藥物的分佈狀態和病人的中樞神經系統的敏感度，因此有些病人的用量即使在標準劑量範圍，仍會出現極為明顯的中樞抑制作用，造成長時間的昏睡

或呼吸抑制[5]。

### 三. Digoxin 引起的不良反應：

服用 Digoxin 的住院病患中有 20%會發生不良反應.而使用 Digoxin 的病患大部份年齡都大於 60 歲。其中 30%之藥物不良反應會致命[6]。

最常見的 Digoxin 中毒是因服用劑量過多；另外是和其他藥物交互作用如 Quinidine 或鈣離子阻斷劑（Verapamil），以上 2 種藥品在與 Digoxin 共用時會增加 Digoxin 的血中濃度而造成中毒。

Digoxin 也會因使用排鉀利尿劑而增加其毒性，此外病人如有竇節心律過緩，房室傳導阻斷或心室心律不整等症狀，都可能是 Digoxin 中毒。臨床醫師不可不察。

### 四.辨識能力失調（Cognitive impairment）：

老年人常有短暫性辨識能力失調，像譫妄和意識不清楚。而住院病人突然意識不清楚常是因醫源性(Iatrogenic effect)引起（包括醫師所開的藥物）。長效的鎮靜安眠藥 Diazepam、Flurazepam 最容易引起老年人的辨識能力失調，另外像高血壓藥物或鎮靜劑也會造成辨識功能失調，或使已存在的老年痴呆加速嚴重。

發生譫妄不只是因為藥物種類，也可能是劑量的關係。當病人有譫妄或意識不清時，必須檢視其鎮靜安眠藥物或其他具有 Anticholinergic 作用的藥物，並儘量投予最低有效劑量，避免因醫師處方而發生辨識能力失調與運動失調的副作用。

### 五.錐體外症狀：

抗精神病藥物通常使用於慢性精神分裂症患者；但它也用於老年人的焦慮不安與心理疾病。其副作用為錐體外症狀如遲發性運動困難，假巴金森氏症、靜坐不能，Haloperidol、Fluphenazin 等抗精神病藥，或腸胃刺激性藥物，如 Metoclopramide 都可能引起錐體外症狀。

長期使用抗精神病藥物有 20%病人會發生遲發性運動困難。藥物引起巴金森症

常發生於服藥 2-8 星期後[7]，因此教導老年人認識巴金森症早期症狀是很重要的，如果此副作用發生，停藥或減少藥量都可使症狀消失。

## 六 低血糖

Chlorpropamide 是早期的口服降血糖劑之一，屬於第一代 sulfonylurea，半衰期長約 35 小時，其代謝大部份經由肝臟，部份經由腎排除。在 sulfonylurea 引起的低血糖症中，此藥約占 50% 的病例[8]，尤其在老年人，腎功能不佳者，和攝食不佳或嘔吐後，仍使用平時劑量者。Chlorpropamide 因半衰期長，有一天使用一次的優點，但一旦發生低血糖時，作用時間較長，必須給予連續性血糖補充以避免低血糖復發，並給予持續性的觀察。

一般建議老年人宜使用第二代的 sulfonylurea，半衰期較短，但它們仍有引起低血糖症的危險。曾有報告指出因使用 Glibenclamide 造成低血糖的案例，其中有些病人使用 2.5mg 即出現低血糖[8]，因此老年病人使用口服降血糖藥要格外小心。

## 七 低血壓

Captopril，一種廣泛使用的 ACE 抑制劑，常被使用於高血壓和心臟衰竭。captopril 使用以後會出現低血壓的不良反應已有不少報告[9]。使用 ACE 抑制劑出現低血壓和腎功能障礙的危險因素是並用利尿劑，或腎動脈狹窄，比較容易出現在老年人。使用 ACE 抑制劑於老年病人時，以下建議可供作參考：在第一劑量當天，停用利尿劑。從低劑量開始。給藥以後，仔細觀察血壓之變化。

## 治療指標

老年人在第一線求診之數量有越來越多的趨勢，但完全治癒其疾病是不可能，治療目標著重於症狀緩解，使生活品質改善。因此醫師開立處方時要注意幾項基本原則：

- 一. 詳細用藥史的詢問：大部份的老人並不知道他們所服用藥物之名稱，也

不完全按醫師指示服用，有一部份更存在藥物濫用之情形。對這種複雜狀況，醫師除了詳加詢問外，更應建議病患將其所服用的藥物帶到門診，使醫師得以掌握其正確的用藥史。在病人服藥期間，醫師、藥師要詢問病人的精神狀態，是否有過暈倒的現象？其辨識能力如何？或使用其他藥物是否引起不良的藥物反應？

二. 治療前需有正確診斷：許多疾病在老人的表現是不典型的，經常可見的最後共同症候是情緒的紊亂或躁動，例如一位攝護腺肥大的老年癡呆患者突然躁動起來，其問題可能在於小便滯留，此時若未慎重判斷就驟然給抗精神病藥物，不僅沒有助益，反而可能惡化病情，因此正確的診斷可說是對症下藥的先決條件。

三. 對藥物藥理學的充分認識：這牽涉到藥物動力學（pharmacokinetics）及藥效學（pharmacodynamics）藥物動力學包括研究藥物的吸收、分佈、代謝、排泄和其他相關因素；藥效學則是指身體對藥物濃度的敏感度及反應。值得一提的是，大部份藥物在臨床使用前多半以年輕人作試驗，但藥物的副作用卻常因年齡的不同而有變化。

四. 針對病患的反應來調整劑量：醫師很少有可信賴的指標來評估老人對藥物的反應，加上老人本身的多種用藥及恆定性較差，使得副作用的產生較難預期，因此從低劑量開始，再視情況酌予調整，乃是較安全的處理方式。

五. 常規檢討用藥：藥物的種類及服用方法儘可能簡化，使用最低的有效劑量及病人容易記和用的服法，同時停止對病情不需要之藥物。

## 結 論:

總之老年人在視力、記憶力和認知力上有逐漸衰退的現象，其本身常因同時服用多種藥物，加上藥物間的相互作用，其不良反應可能在低劑量時就易產生，也較不易察覺，因此對第一線的醫師而言，上述的原則仍須加以掌握，除時常檢討用藥情形外，也要兼顧個別的差異性，這樣才能使藥物的療效達到最

高，也使其不良反應減至最低。

### 參 考 資 料:

1. Williams CM. Using medications appropriately in older adults. Am Fam Physician 2002;66:1917-24.
2. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA. 1997;277:301-306.
3. Shaughnessy AF. Common drug interaction in the elderly. Emerg Med 1992;24:21-32.
4. Straus WL. Gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Epidemiologic and economic issues. Gastroenterol Clin North Am 2001; 30:895-920.
5. Mattila-Evenden M. A study of benzodiazepine users claiming drug-induced psychiatric morbidity. Nord J Psychiatry 2001;55:271-8.
6. Brawn LA, Castleden CM. Adverse drug reactions: an overview of special consideration in the management of the elderly patient. Drug safety 1990;5: 421-35.
7. Meyer BR. Neurologic side effects in neuroleptic-naive patients treated with haloperidol. Am Academy neurology 2000;54:232-236.
8. Marks V. Drug-induced hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28: 555-77.
9. Sweitzer NK. Drug therapy of heart failure caused by systolic dysfunction in the elderly. Clin Geriatr Med 2000;16:513-34.



# 老年人的藥物動力學與藥效學

趙娉婷藥師 中國醫藥學院附設醫院藥劑部

## 前言

隨著經濟成長，生活水準的提升與醫藥科技的進步，以及公共衛生的改善，國人的平均壽命逐漸的延長，人口年齡結構快速的轉變，增加了六十五歲以上人口即老年人口的比例，據統計目前台灣的人口比例中老年人就有 8.6%，已超出聯合國定義老年人口的 7% 準標，達到 190 萬餘人，而且平均每年增加率為 4.5%，預估仍會繼續的升高。因此攸關老年人口之議題，將是未來需要加以重視規劃的新方向。因為壽命的增加伴隨著慢性疾病的出現，這些老年人口的主要死亡原因包括有，心臟血管疾病、腦血管疾病、糖尿病、惡性腫瘤、肺部疾病、腎臟疾病、肝臟疾病等，在醫藥的應用相對需求便增加。由於年齡的增加，老年人身體的各種生理機能也隨著年齡的增加而改變，這些含有

- 中樞神經系統：腦容量與重量減低、認知能力改變。
- 心臟、循環系統：減少心臟對 $\beta$ -adrenergic 刺激的敏感度、baroreceptor 的活動性及心輸出量，改變周邊組織的血流灌注。
- 呼吸胸腔系統：減少呼吸肌肉的力量、肺活量、肺泡的表面積和胸壁順從性。
- 腸胃道系統：延遲胃排空時間、減少胃酸分泌、增加胃酸 pH 值、減少腸胃道的血流量和吸收面積，減緩腸道的蠕動。
- 腎臟方面：降低腎絲球過濾速度與腎血流量、腎小管分泌功能、減少腎臟實體。
- 肝臟方面：降低肝血流、肝臟體積、肝臟酵素酶活性。
- 骨骼肌肉方面：減少骨骼肌肉組織、骨質密度。
- 身體組成方面：降低全身水分含量與瘦肉組織、增加脂肪組織囤積。

這些生理上的改變相對的亦會改變藥物的作用，影響到他們藥物動力學與藥效學的變化，我們就這兩方面來詳加了解。

## 一、藥物動力學（pharmacokinetics）

藥物動力學的改變，即表示藥物改變了通過身體的速率，我們可以從吸收、分佈、代謝與排除，此四個主要的動力學方向來考量：

## 1. 吸收 (absorption)

許多藥物經由口服吸收後而產生作用，但年紀增加的關係使胃腸道的生理功能改變，進而影響藥物的吸收狀況，幸好大部份的藥物吸收藉由被動擴散 (passive diffusion)，所以即使因年齡改變胃腸道的功能，對於藥物生體可用率的影響不大。有少數的藥物則藉由主動擴散 (active transport) 吸收者，其生體可用率就可能會降低，如鈣質的吸收就會因胃酸分泌降低而減少。

另外年齡增加已證實會降低藥物的首度效應作用 (first-pass)，結果除了增加藥物生體可用率外也會增加藥物的血中濃度，如老年人使用 propranolol 和 morphine 就有這種情況，需要加以注意及調整劑量。日常生活中葡萄柚汁抑制肝臟酵素酶的作用而降低首度效應的代謝作用，因而增加藥物的藥理作用，所以建議病人若在服用藥物治療期間不要吃葡萄柚及飲用葡萄柚汁。

## 2. 分佈 (distribution)

藥物經吸收後要分佈到身體時需要依賴的因素有血流、血漿蛋白的結合和身體組成，這些因素都會受到年齡改變的影響。因年齡而影響藥物分佈於體內者有：心輸出量的降低，從 19 到 86 歲間，每年心輸出量的下降約是 1%，隨著心輸出量的降低還會伴隨有週邊血管阻力的增加，還有肝臟與腎臟血流的減少也是影響藥物分佈的因素。

白蛋白 (albumin) 與  $\alpha_1$ -acid glycoprotein (AAG) 是體內兩個重要的藥物結合蛋白，年齡的增加和生理狀況的改變，會影響他們的血中濃度，血漿白蛋白在 40 歲後每十年就有明顯的下降情形，大於八十歲的老年人平均值可降低達 3.58 g/dL (正常為 4 g/dL)。通常酸性類藥物會與白蛋白結合，年齡增加使得白蛋白下降，會讓 naposin, phenytoin, tolbutamide, warfarin 等酸性藥物的蛋白結合減少，並增加未結合的游離藥物量 (free fraction)，導致增加這些藥物的作用或副作用。至於鹼性類的藥物則會與 AAG 結合，但 AAG 常會因發炎性疾病、外傷、燙傷或癌症而增加，lidocaine、propranolol、quinidine、imipramine 等鹼性藥物就會降低未結合的游離藥物量。

身體組成因年齡的增加而減少全身水分（total body water）與瘦肉組織（lean body mass），全身脂肪含量（total fat content）比例增加；脂肪組織的增加像男性從 18-36%，較女性的 33-48%，足足增加兩倍之多，這使得高脂溶性的藥物隨著組織脂肪的增加，其身體分佈體積相對的增加，此種改變可能會讓藥物的半衰期增長、最大作用(maximal effect)延遲出現或者在持續使用後出現藥物的蓄積情形；長效型作用的 benzodiazepines 中 diazepam 使用在老年人就常因身體分佈體積的增加產生藥物的蓄積。反之分佈在身體體水分或瘦肉組織的藥物，因其分佈體積的減少，而使血漿中的藥物濃度增高；如 digoxin 使用在老年人就常因身體分佈體積的減少而導致血中藥物濃度的增加，以致於產生毛地黃藥物的副作用或中毒的臨床症狀。

### 3. 代謝（metabolism）

肝臟是身體最主要的藥物代謝器官，包括有第一相（phase I）的氧化或還原（oxidation or reduction）與第二相（phase II）的接合（conjugation）反應作用，來減低藥物的親脂性並代謝成水溶性後易於排出，目前所知年齡會降低第一相中氧化酶的活性和減慢水解速度。

年齡的增加使肝臟的血流量降低達 45%，肝臟體積平均減少 37%，並影響肝臟酵素酶的量，cytochrome P450（CYP）中 CYP3A4 是最主要的酵素酶它可以代謝許多的藥物，也會隨年齡增加而減少，因而減少 terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, alprazolam 藥物的清除而增加藥物的毒性。降低肝臟血流就會降低肝臟高萃取率（hepatic-extraction ratios）藥物的代謝，如 nitrates, barbiturates, lidocaine, propranolol, morphine, imipramine 在老年人的肝臟代謝就有減少的情況。

### 4. 排除（elimination）

腎臟是藥物代謝後重要的排除途徑，隨著年齡的增加腎臟也會改變藥物和藥物代謝產物的排除功能。就年齡的改變腎臟本身的大小可以減少有 25-30%之多，腎血流在五十歲之後以每年 1%的比例下降，而腎絲球的過濾速率隨著年齡的關係而降低，有研究報告在 20 到 90 歲的正常人其腎絲球的過濾速率幾乎可以下降達 35%，但是有三分之一的老年人在肌酸酐清除（creatinine clearance）的檢測中呈現正常數值，而無法藉由肌酸酐清除

的檢測獲知腎臟清除功能的減低。

雖然以預估肌酸酐清除的方式無法精確的運用在所有的人，但它可以提供一個方便使用的估算方法，最為常用的就是 Cockcroft 和 Gault 的計算公式：

$$\text{男性：Creatinine clearance} = \frac{【140 - \text{年齡}】 \times 【\text{實際的體重(公斤)}】}{【72】 \times 【\text{血漿中測得的肌酸酐值(mg/dL)}】}$$

女性：則由上面公式算出的數值  $\times 0.85$  後即可

藥物若需完全依賴腎臟的排除，而因年齡改變腎臟功能，使藥物清除率降低時，會延長藥物血漿中的半衰期，增加藥物的血中濃度，這些藥物的危險性因而提高；常見受影響的有 acetazolamide、allopurinol、aminoglycosides、atenolol、captopril、chlorpropamide、cephalosporins、digoxin、lithium、thiazides 等。

## 二、藥效學 (pharmacodynamics)

藥效學 (pharmacodynamics) 的改變，代表藥物有強度及作用上的變化，即轉變藥物在組織器官或接受器的敏感度，因為無法使用直接的檢測方法獲知，以致於老年人藥效學的研究就不及動力學上的蓬勃，儘管許多研究都著重在心血管和中樞神經系統的藥物，這些報告仍然可以確立年齡增加會影響藥效學的改變，以及增加對藥物的反應與敏感度，這其中有四個重要的機轉因素：

- (1) 接受器數量的改變 (changes in receptor numbers)
- (2) 接受器親合力的改變 (changes in receptor affinity)
- (3) 後接受器的轉變 (postreceptor alterations)
- (4) 年齡的關係影響了身體平衡機制 (homeostatic mechanisms)

藥效學改變的影響轉變了體內對藥物濃度的反應與接受器的親合力，以致於藥物的副作用在年輕的患者使用時不會出現或者症狀輕微，但在老年人卻非常的明顯或嚴重，其原因就在於老年人的平衡機制調節作用的失衡與不足有關。這種情形較常見於老年人，容易出現姿態性低血壓 (orthostatic hypotension)，大於 65 歲的老年人發生率有 20

%，若年齡增加大於 75 歲者發生率提高為 30%，其原因是負責壓力感受性的壓力接受器（baroreceptor）的功能減低以及喪失正常腦部血流量的自動調節。而且這種姿態性低血壓會在給予自主神經作用藥物（如 $\alpha$ -adrenergic blocking agent、phenothiazines、tricyclic antidepressants）、利尿劑、血管擴張劑時更為明顯。

接受器親合力的改變造成對某些藥物的過度反應，例如腦部的老化就如同腎元細胞一般隨著年齡的增加而明顯的失去細胞的活性作用、減少腦血流量與氧氣的消耗量使腦血管阻力增加，以及腦部的萎縮的病理學變化。除了腦血流速度較年輕者少 20%外，其他抑制與興奮的路徑也會因年齡有所改變，像 cholinergic 的神經功能缺失就常造成記憶力的減退、精神的混亂和認知能力的損失，而具 anticholinergic 特性的藥物就特別會引起老年人的神志模糊和精神的混亂。中樞神經系統的 dopamine 合成也會減少以致於增加 dopamine blocking 藥物的敏感度，常見使用 metoclopramide 的老年人會出現牙關緊閉、頸斜、臉部痙攣、角弓反張、動作遲緩性的錐體外徵狀（extrapyramidal symptoms），這是中樞系統副作用的關係。另外， $\beta$ -接受器儘管其數量沒有減少，但接受器的促進與拮抗的敏感度都有降低的情形，因為這些神經學與生化學的變化，經常會在給藥後造成病人突發性的出現無法解釋的精神的損傷。

目前許多藥物動力學與藥效學研究，常會排除掉老年族群或僅限於六、七十歲的老人，但隨人口的老化，許多老年人都已超過這個年齡範圍，既有的實證醫學已不敷臨床需求，相信藉由發展老年藥物動力學與藥效學，可以讓我們建立更多符合老年人需要的訊息，更清楚老年人的藥物動力學與藥效學的變化。雖然老年人各方面的功能都減退又常伴隨有多種慢性疾病，經常需要服用多種藥物來治療，許多藥物使用後可能因副作用的產生更加造成身體功能與日常生活行為的減退，但藉由藥物動力學與藥效學的了解與運用來調整臨床的用藥，相信可以幫助減少老年人用藥時產生藥物交互作用與副作用的危險，增加用藥的遵醫囑性及用藥的安全性來促進治療的完成，幫助他們度過安祥的晚年生活。

## 參考文獻

1. 內政部統計處老年人口主要指標分析。
2. Pharmacotherapy. the 5th edition, 2002.
3. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. the 7th edition, 2001.
4. Scharf S, Christophidis N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Austr J Hosp Pharmacy 1991;21:198-202.
5. Vestal RE. Aging and pharmacology. Cancer 1997;80:1302-1310.
6. Pollock BG. Psychotropic drugs and the aging patient. Geriatrics 1998; 53:S20-S24.

# 老年人的多重用藥

陳慧玲醫師 中國醫藥學院附設醫院家庭醫學科

## 前言

台灣地區於民國八十二年底進入高齡化社會，因此老年人的醫療問題也隨之越來越重要。隨著年齡增長，自然老化的過程及健康問題所造成的身心功能衰退、組織器官儲備力下降、應變力及維持生理恆定的能力變差，使得老年人的醫藥花費遠超過其所佔的人口比例。根據行政院衛生署家庭計畫研究所於民國八十五年所做的台灣地區中老年保健與生涯規劃調查報告指出，約有八成的 65 歲以上老人表示至少罹患有一種慢性病，20.7%的老人自述罹患二種慢性病，而自述三種以上慢性病的老人佔 32.0%，顯示老年人是用藥的高危險群。一般老人常會使用一種以上的藥物，除了醫師處方用藥外，還包括自行至藥局買藥、購買廣告藥品，以及服用草藥或其他民俗療法等等。由於老年人的健康狀態有很大的歧異性，在用藥上呈現高度個人化，因此老年人的用藥問題更顯得複雜且重要。

## 多重用藥與臨床處置

多重用藥較容易造成藥物交互作用和不良反應，根據研究顯示藥物不良反應出現的比率與給藥的數目有關，有報導指出每年約有 4%的藥物不良反應與給藥種類小於五種有關，但當給藥種類超過五種時，藥物不良反應可增至 54%。但某個以住院病患為對象的研究並不認同此說法。隨著年齡增加，老年人出現慢性疾病的比例增加，使得給藥的數目也跟著增加，多重用藥造成的藥物不良反應常與老人有關（年輕族群約 2-10%，而老年族群約 20-25%），但年齡是否對藥物不良反應的發生有直接效應，目前仍有爭議。

老年人的用藥儘量要求簡單，而且要將老年人常見的問題謹記在心且提高警覺。開始開立藥物時要非常謹慎，先由低劑量起始，然後緩緩調整劑量。此外，要避免單純只是為了症狀治療的用藥，除非有正式的診斷否則不要任意使用 NSAIDs、利尿劑、毛地黃、抗憂鬱劑、膽鹼酯酶抑制劑等藥物。有些藥物使用於老年人時要非常小心，舉例來說，

meperidine 會增加譫妄的危險；長效型的 benzodiazepines，如 diazepam 會隨時間累積，容易導致譫妄和跌倒；amitriptyline 和 imipramine 是四級胺，他們比二級胺 nortriptyline 和 desipramine 的抗膽鹼作用強；metoclopramide 和 chlorpromazine 可能會造成錐體外徑路反應；procyclidine 和 benzotropine 與 neuroleptics 合用可能會造成譫妄。另外，要避免不適當用藥，例如不要在病情穩定後還在持續使用類固醇，不要將 theophylline 用來做為尚未**確定診斷**之肺疾的單一用藥。新上市的藥物由於缺乏長期且針對老年人的研究，因此在使用上更要做審慎的評估。

老年人是用藥順從性較差的族群，包括不遵照醫囑服藥、隨意停藥、使用較低劑量或非建議劑量、加服其他藥物等，常導致病情控制不良。服用藥物的數目越多，順從性就越差，因此限制給藥的數目，有助於增加順從性；可使用具有多重功效的藥物來簡化用藥，儘量少給 PRN 藥物，可考慮選用緩慢釋放型藥物。給藥時要留意膠囊的大小、糖漿的使用，以及用玻璃紙包裹的藥物。另外，可以囑咐照顧者或利用社區藥局，或使用電子儀器如鬧鐘等，來注意及提醒老年人的藥物使用。

## 結論

雖然大多數的用藥是使用於老年這個年齡層，但大多數的研究卻將老年人排除在外，因此目前在老年用藥藥效方面少有實證醫學的證據。要減少老年人的藥物不良反應，可藉由正確診斷及根據文獻的建議嚴格使用藥物。醫師在用藥時要考慮到老年人與年輕人生理上的差異，同時也要考慮到相關的倫理問題。Rochon 認為"用越少的藥越好"這種治療方式對老年人並不適用，應該是要給老年人確實有用的藥物。因此，單單只是減少用藥的數目並不具價值，反倒是應該避免所有不適當的用藥，並尊重每個病人的個人需求；這才是最優良的治療方式。

## 參考資料

1. 行政院衛生署家庭計畫研究所:民國八十五年台灣地區中老年保健與生涯規劃調查報告，民 88 年。



2. Brazeau S: Polypharmacy and the elderly. Can J CME Aug 2001:85-94.
3. Nolan L, O'Malley K: Prescribing for the elderly, Part 1: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. JAGS 1988;36:142-9.
4. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ: Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. Archives of Internal Med 1999;159:2553-60.
5. Chutka DS, Evans JM, Fleming KC, et al: Drug prescribing for elderly patients, Mayo Clinic Proceedings, 1995;70:685-93.
6. Rochon PA, Gurwits JH: prescribing for seniors: Neither too much nor too little. JAMA 1999;150:1801-9.
7. Avorn J, Gurwitz JH: Principles of pharmacology. In: Cassel KC (ed). Geriatric Medicine, 3th ed, Springer, New York, 1996, 55-70.
8. Beers MH: Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update, Archives of Internal Medicine. 1997;157:1531-6.

# 老年人的臨床用藥原則

賴世偉醫師 中國醫藥學院附設醫院家庭醫學科

## 一. 前言

根據世界衛生組織的定義：一個國家65歲或以上的人口佔總人口數 7% 以上者稱為「高齡化社會」。隨者年齡的增加，老人的身體功能隨之減退，老人罹病的機率也隨之增加，很可能需要服用多種藥物。因此，如何正確地將藥物使用在老年人身上是值得探討的課題。歐美各先進國家的老年人口佔總人口數平均約12-15%，但是卻有三分之二的老人每天使用一種或以上的藥物，有33%的藥物都用在老年人身上，因此老年人是使用藥物的最大消費者[1-2]，但據統計卻有23.5%的處方是不當的[1]。民國82年底，台灣地區老年人口佔總人口數7.1%，至此台灣正式邁入老人國家的行列[3]。根據邱啓潤教授的研究指出，台灣地區70%的老人正使用藥物[4]。所謂良好的臨床藥物治療，是指在需要(necessary)的時候，適當地(appropriate)給予有效的(effective)藥物並減少藥物不良反應[5,6]，本文將針對老年人之臨床用藥原則做闡述。

## 二. 老人用藥遭遇的問題

1. 多種疾病纏身:隨著年齡的增加，老人罹病的機率與種類也隨之增加，據統計:台灣地區 56%(94 萬)的老人罹患慢性疾病，80%的老人有一種以上的疾病，40%的老人有兩種以上的疾病，每位老人平均罹患 1.4 種疾病[7-9]。因為罹病的種類多，所以用藥的機率與種類也隨之增加，發生藥物交互作用的機率也隨之增加。Stein 更指出:The older the patient, the likelihood of an adverse event[1]。
2. 多種藥物:老人因多種疾病纏身可能需要服用多種藥物，每位老人平均每天服用 4 種藥物與 6.4 顆藥[6,8]。吃兩種藥物產生副作用的機會是 6%，吃 5 種藥物產生副作用的機會是 50%，吃 8 種藥物產生副作用的機會是 100%[10]。Col 更指出:16.8% 的住院老人是因為藥物不良反應所致[11]。
3. 給藥時程複雜：如果給藥時程過於複雜也會降低老人服藥的順從性，據統計，醫

師所開立的處方只有 22% 可以被病人正確的執行，其餘的處方不是執行不當就是沒執行，因此臨床藥效自然大打折扣[12]。

4. 多重就醫:老人可能同時找多位醫師看病或自行購買成藥，如果每位醫師只在意自己的處方，卻沒有回顧這位老人是否同時服用他處的藥物，重複用藥（polypharmacy）或藥物交互作用(drug-drug interactions)的機率將隨之增加，據統計，約有 10% 的病人曾經重複用藥[13]。
5. 器官預存能力差:隨著年齡的增加，老人的身體功能隨之減退，抗壓力也比較差，一旦遭遇藥物過量或藥物交互作用衝擊時，所帶來的危險性也比較大。
6. 防老與治病的迷思:我國的民族性嗜食藥物，認為有病治病，無病強身。其實目前並沒有藥物可以防老，而濫用藥物的結果輕者浪費金錢，重者帶來嚴重副作用。因此，如果發現身體有異樣，就要找出病因，然後再考慮是否使用藥物對症治療，切莫一味歸諸於老化，而喪失治療先機。
7. 不遵醫囑(nonadherence or noncompliance):自行調藥、自行停藥、使用非處方藥，併用多種藥、服用存藥或贈藥、吃錯藥、忘記吃藥（給藥時程複雜）、以及非醫療性的治療方式皆是老人用藥常見的問題[9]。
8. 無法自行服藥:老人因為視力障礙、認知障礙或沒有受教育而無法閱讀處方，因此發生錯用藥物或不遵醫囑的機率也隨之增加。

### 三. 老人用藥基本原則

1. 詳細評估老人的病史及一般基本資料，建立完整的用藥記錄，包括目前是否用藥、是否曾引起過敏、中毒反應或副作用強之藥物。
2. 治療之前先確定病因，病因未確定時不要貿然給藥。一旦確定病因之後，一開始盡量不要使用藥物治療，先以非藥物替代。例如:血糖偏高，先用飲食與運動來治療 3-6 月，如果沒效再考慮用藥物治療。
3. 心理因素的問題必須付出更多的時間與心力來診治，必要時需尋求專家協助，所謂心病需要心藥醫，例如：憂鬱症的老人可能以失眠或頭痛來就醫，臨床醫師如果警

覺心不夠，未能探詢心理層面的問題，只是單純給予助眠劑或止痛藥，可能就喪失治療憂鬱症的先機。

4. 醫師對於所處方的藥物必須熟悉，並且熟記該藥物的副作用。當一種藥物的副作用出現時，應該仔細評估，切莫再使用另一種藥物來治療這種副作用，否則可能又衍生另一種副作用，造成惡性循環（prescribing cascade），藥物越用越多，疾病也就越來越多。許多老人的疾病常因藥物(包括菸酒)的停止服用而霍然痊癒[6]。另外，醫師自己不熟悉的藥物，不要試用於老人。
5. 藥物的種類盡量減至最低，服藥的時程盡量以最簡單的方式為原則，盡可能遵循：一種病給一種藥，每天服用一次（one disease, one drug and once a day）[14]。藥物的種類與服藥的時程有所變更時，建議用書面方式寫下，向病人本身、家人或照顧者說明清楚，才可以增加病人服藥的順從性，進而減少日後發生副作用的機率。有了這張書面資料，將來老人至他處就醫時，也方便該醫師瞭解病人目前所服用的藥物[1]。
6. 老人處方一律從常用劑量的一半開始，然後逐漸調整劑量，避免一開始就給猛藥[1]。例如：Prazosin常有初劑量反應，容易導致姿態性低血壓，進而引起老人頭暈甚至跌倒的危險。除非你對病人的情況很清楚，也對所使用的藥物之藥理作用很瞭解，否則還是遵行：Start low and go slow[1]。
7. 對於比較瘦小的老人，建議仿照幼兒的模式，按照體重的多寡計算藥物的劑量[2]。
8. 未見成效時應考慮老人是否不遵醫囑或者服藥的方法錯誤，或者產生藥物交互作用而減低藥效，絕不是一味地增加藥物劑量。
9. 老人每次就醫時，就幫老人整理一下所吃的藥物(包括成藥)，不需要的藥物或者沒有療效的藥物及早停止並且將之丟棄，即使是其他醫師的處方，如果沒有繼續服用的必要，也要有道德勇氣將其停掉。
10. 病癒後未吃完的藥即刻丟棄，以免被老人或幼兒誤食。
11. 公共衛生護士在家訪時，應瞭解老人用藥的概況，以便掌握不適當的用藥行為或副作用[4]。

12. 盡可能選擇便宜的藥物，以免增加病人的經濟負擔，使弱勢者也能享有同等的醫療照顧。
13. 秉持四大原則來開立處方，依序為:安全、有效、方便與便宜。

#### 四. 結論

臨床醫師用藥著重於“臨床”二字，也就是要臨病人之床，在需要的時候適當地給予病人服用有效的藥物並且觀察病人對於藥物的反應，如此才能給予病人最恰當的治療並減少藥物不良反應的機率。老人用藥是一個非常普遍且重要的課題，臨床醫師對於每一位老人的用藥若能秉持上述的原則，那麼老人用藥的危險性將可減至最低，進而提升老人用藥的水準與照顧的品質。

最後列出一張表供臨床醫師參考。

#### 參考文獻

1. Stein BE. Avoiding drug reactions: seven steps to writing safe prescriptions. *Geriatrics* 1994;49:28-30,33-36.
2. Meyer BR. Clinical pharmacology and aging. In: Evans JG, Williams TF, Beattie BL, Michel JP, Wilcock GK. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford university Press, 2000:127-136.
3. 內政部:台閩地區人口統計，1994。
4. 邱啓潤、仇方娟:老人使用藥物之初探。高雄醫學科學雜誌 1995;11:164-169.
5. 洪傳岳:老人的藥物治療。台灣醫界 1990;33:64-65.
6. 柯寬治:老人用藥的問題。醫院藥學 1986;3:275-281.
7. 內政部統計處：中華民國八十八年老人狀況調查報告，民國 89 年。
8. 王瑩玉:慢性病老人的居家用藥。臺北市藥師公會會刊 1998;16:46-61.
9. 黃璉華:老人用藥行為之探討。高雄醫學科學雜誌 1996;12:423-433.

10. Shaughnessy AF. Common drug interaction in the elderly. *Emerg Med* 1992;24:21-32.
11. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-845.
12. Peck CL, King NJ. Increasing patient compliance with prescriptions. *JAMA* 1982; 248:2874-2877.
13. Report to the Congress by the Comptroller General. Retail diversion of legal drugs: A major problem with no easy solution. Publication number GAO 78-22. Washington, DC: General Accounting Office, 1978.
14. Carlson JE. Perils of polypharmacy:10 steps of prudent prescribing. *Geriatrics* 1996;51:26-30,35.

Table 1. Basic principles of good prescribing practice

1. Always review the entire medication regimen of the patient whenever you see him or her
2. Consider the use of non-pharmacological rather than pharmacological therapy as an initial management plan
3. Strongly consider discontinuing any drug whose indication for use is no longer clear
4. Always start with the lowest dose that is likely to be successful for this condition in this particular patient
5. Always consider the potential for side effects and their impact upon the patient
6. When selecting drugs from a particular pharmacological class, consider which member of that class will be best for your particular patient
7. Always look for adverse drug effects, and always consider the possibility of an adverse drug effect as an explanation of symptoms reported by the patient
8. Avoid prescribing cascade (treating an adverse drug reaction as an illness with another drug)
9. Consider the social and economic issues for a particular patient that will impact upon his or her ability or desire to comply with the prescribed therapy
10. As much as possible, one disease, one drug and once a day

(摘錄自 1. Meyer BR: Clinical pharmacology and aging. 2. Carlson JE: Perils of polypharmacy: 10 steps of prudent prescribing)