

·指南与共识·

高龄老年共病患者多重用药安全性管理专家共识

国家重点研发项目(2018YFC2002400)课题组,中国老年医学学会医养结合促进委员会

[关键词] 高龄老年; 共病; 多重用药; 安全性; 共识

[中图分类号] R97

[文献标识码] A

DOI:10.3969/j.issn.1674-3245.2021.05.040

1 概述

我国老年人口高龄化趋势日益明显,80岁及以上的高龄老人以每年5%的速度增加,到2040年将增加到7400多万人。随着年龄的增长,生理功能的减退,器官功能的退化,老年人会出现更多需要治疗的疾病,多病共存现象显著增加。流行病学数据表明,美国大约2/3的高龄老年人患有多种慢性疾病^[1]。多病患者需要服用更多种类的药物,存在多重用药问题。我国部分省份横断面调查显示:北京市80岁以上老人人均服药数量为7.5种,多重用药比例达64.8%^[2];安徽省80岁及以上老年人日口服药种类>5种的比例为82.4%^[3]。欧洲51%的高龄患者用药超过6种^[4];美国75~85岁社区老年患者中多重用药率高达36%^[5];苏格兰85岁及以上老年人中约有35%正在接受10多种药物治疗^[6]。以上数据显示高龄共病患者多重用药普遍存在。高龄共病患者多重用药管理是复杂的,为更好的规范高龄老年共病患者临床合理用药,制定以下共识供临床医务人员参考。

2 高龄老年人生理功能的变化对药物代谢的影响

衰老造成了老年人机体器官结构和功能的衰退。研究发现,80岁以上老年人心脏心肌硬化,顺应性下降,心输出量减少35%~40%;肺通气和换气功能降低,对缺氧和酸碱失衡的调节能力下降,呼吸道防御功能减弱,易发生呼吸系统感染;胃肠运动减弱,排空迟缓;肝细胞数量减少,80岁以上老人较40岁者减少约40%,肝血流量亦减少,肝细胞合成蛋白质的功能减退,各种酶活性减弱,药物在体内代谢减慢;老年人肾单位减少,肾重量较40岁者减少约20%~30%,肾小球硬化率达10%,肾血流降低,肾脏浓缩稀释功能减退,药物排泄减缓,同时调节酸、碱和水电解质代谢的作用减弱,肾储备下降,易受药物毒性作用的损伤;高龄老人脑萎缩明显,皮层综合分析能力下降,感觉减退,睡眠障碍,近期记忆力减退,性格偏执;高龄老年人内分泌腺体对刺激的反应减低,激素合成及分泌减少,老年人内脏脂肪和骨骼肌细胞内脂质含量增加,造成胰岛素抵抗。高龄老年人器官和系统功能减退,代谢恢复减慢,维持内环境能力减弱,因而增加了发生药物不良反应的风险。

3 高龄老年共病患者多重用药的风险

年龄相关的生理变化引起的药代动力学和药效学改变、

多药联合治疗时药物-药物的相互作用以及药物-疾病相互作用的风险,使得共病的老年人对药物的耐受程度及安全性明显下降,药物不良反应(Adverse drug reactions, ADRs)发生率增加,尤其是衰弱及认知能力下降和功能状态受损的高龄老年人更容易发生药物不良事件(Adverse drug events, ADEs)^[7-12]。

大量研究显示,与用药数<5种的老年患者相比,接受5~7种药物治疗的老年患者发生严重ADRs的风险增加约1.58倍,而接受≥8种药物治疗的患者发生严重ADRs风险增加约4倍^[13]。多重用药易导致老年人衰弱、跌倒、骨折、认知障碍、谵妄及再入院等不良健康结局,影响患者生活质量,增加医疗资源投入^[14-20]。在75岁或75岁以上的人群中,大约30%的计划外住院与药物使用引起的直接和间接伤害有关,其中多达四分之三的住院估计是可预防的,所以高龄共病患者多重用药管理是医务工作者面临的最大的处方挑战之一^[21]。

4 高龄老年共病患者不恰当多重用药处方的表现形式

高龄老年共病患者不恰当多重用药处方形式包括以下方面:(1)没有经国家食品药品监督管理局(CFDA)批准的临床适应证;(2)发生不良事件的风险超过获益的处方;(3)具有不良的药物-药物相互作用和药物-疾病相互作用;(4)重复应用同类药物;(5)药物的剂量、给药频次及给药方法途径不合理;(6)不能达到预期治疗目的的药物;(7)遗漏对患者有益的药物;(8)不能按预计方案使用的药物;(9)药物的不可及性。

5 高龄老年共病患者不恰当多重用药处方管理

目前缺乏令人满意的对高龄老年共病个体临床用药管理及预后判断的循证证据,需要探索共病及其用药和预后相关的临床结局和生活质量相关数据,同时进行流行病学和卫生经济学相关调查,有利于临床决策以及卫生经济学。

高龄共病患者多重用药率高,发生药物不良反应的风险也高。用药时应优先选择获益最大、损害最小并可以改善生活质量的用药方案;优先考虑非药物治疗方式,如物理康复治疗等,强化安全用药意识。高龄共病患者用药可参考美国老年医学会Beers标准、老年人不恰当处方工具(IPET)、老年人潜在不恰当处方筛选工具(STOPP)、中国老年人潜在不适

基金项目:国家重点研发项目(2018YFC2002400)

作者单位:《高龄老年共病患者多重用药安全性管理专家共识》编写组

通信作者:吴秀萍, E-mail: jenny0135@qq.com; 杨长春, E-mail: yangchangchunqq@sina.com; 杨庭树, E-mail: yangtingshu1954@sina.com

当用药目录等老年合理用药辅助工具,避免不合理用药及药物滥用,减少或防止 ADRs 发生^[22-26]。但这些参考工具还不足以完全适合高龄老年人尤其是患多种疾病的患者,临床工作中仍需要进一步探索中国高龄共病老年人的用药安全性数据。

6 高龄老年共病患者用药处方原则

6.1 全面综合评估,确定治疗与预防目标,以管理现有的健康问题和预防未来可能出现的健康问题。应优先考虑对患者健康、生活有重大影响的问题,制定个体化用药方案^[27-28]。

6.2 确定基础治疗药物,这些药物未经专家建议不应停用,主要包括具有基本替代功能的药物(如左旋甲状腺素)和防止症状与功能快速下降的一些药物(如治疗帕金森病的药物)。

6.3 应检查患者是否接受了不必要的药物治疗,如某些疗效不明确、无明确适应证的药物,超常规维持剂量的药物,虽然符合用药适应证但是患者受益有限的药物。

6.4 检查治疗目标是否实现,是否需要加强控制某些症状、改善临床指标和防止疾病进展或恶化的药物。

6.5 检查患者是否有药物不良反应或潜在药物不良反应风险,主要通过检查药物-疾病的相互作用、药物-药物的相互作用、密切关注药品监管机构发布的药品安全警示信息进而识别高龄患者药物治疗的安全风险。

6.6 重视高龄老年患者药物治疗的成本效益,以药物有效性为根本,兼顾安全性和依从性,摒弃昂贵而非必需的药物等。

6.7 尊重患者意愿,识别患者治疗依从性不佳的风险因素,如药物剂型、给药方式、患者能否按计划使用等。

6.8 增强与患者及照护人员沟通,明确治疗目标和重点,确保药物治疗符合患者个体化要求,及时调整用药,保证药物疗效,避免药物之间不良的相互作用。

6.9 用药前应评估患者的预期寿命,如果预期寿命不足以从预防用药等干预措施中获益,应避免不必要的干预治疗^[29]。

6.10 高龄老年人应全面评估脏器功能,评估用药剂量、种类是否合适。可定期多学科会诊,根据患者病情,及时进行处方调整。

7 临床常见各系统疾病多重用药及药物交互作用的潜在不当处方及管理

7.1 心血管系统

7.1.1 洋地黄类及其他正性肌力药物 (1) 地高辛与奎尼丁、维拉帕米、胺碘酮、决奈达隆、普罗帕酮、酮康唑、伊曲康唑及大环内酯抗生素合用,可使地高辛排泄减少,血药浓度升高而易中毒,导致严重心动过缓甚至停搏;(2) 地高辛与质子泵抑制剂及 H₂ 受体拮抗剂合用时,质子泵抑制剂与 H₂ 受体拮抗剂可降低胃酸浓度,减少地高辛水解,增加地高辛血药浓度;(3) 米力农与茶碱合用,正性肌力作用减弱^[30-31]。

7.1.2 钙离子拮抗剂(CCB) (1) 正在服用二氢吡啶类 CCB (硝苯地平、非洛地平、氨氯地平) 患者使用伊曲康唑、氟康唑、克拉霉素等 CYP3A4 强抑制剂,能显著减缓其代谢,增

强降压效果,易造成低血压^[32];(2) CYP3A4 强诱导剂,如利福平、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠等能加快二氢吡啶类 CCB 的代谢,可使血压升高或剧烈波动;(3) 氨氯地平中等程度抑制 CYP3A4,与辛伐他汀合用,可使辛伐他汀血药浓度升高,增加肌病发生的风险,后者宜减量^[33];(4) 维拉帕米静脉制剂不应与 β-受体阻滞剂合用,维拉帕米口服制剂不宜与经肝代谢的美托洛尔、普萘洛尔和卡维地洛合用;(5) 维拉帕米与卡马西平合用,增加后者血药浓度及神经毒性反应;(6) 维拉帕米与苯巴比妥、利福平合用,因后者的酶促作用,维拉帕米药效减弱;(7) 维拉帕米与磺脲类降糖药合用,降糖效果减弱^[34-35]。

7.1.3 α-受体阻滞剂 (1) 特拉唑嗪、多沙唑嗪和哌唑嗪与西地那非合用,增加低血压的发生风险;(2) 多沙唑嗪与硝苯地平联用增加低血压风险;(3) 哌唑嗪与 β-受体阻滞剂联用会增强其首次剂量降压效果;(4) 乌拉地尔与西咪替丁合用,前者血药浓度增加 15%,降压作用增强;(5) 乌拉地尔不宜与 ACEI 合用,与 β-受体阻滞剂、钙离子拮抗剂合用应谨慎。

7.1.4 β-受体阻滞剂 (1) 脂溶性 β-受体阻滞剂,如普萘洛尔、美托洛尔经 CYP2D6 代谢,若与 CYP2D6 抑制剂普罗帕酮、氟西汀、帕罗西汀等合用可减缓其代谢,可导致心动过缓;(2) 比索洛尔与 CYP3A4 强抑制剂,如利托那韦、克拉霉素、唑类抗真菌药合用,易产生 ADRs;(3) β-受体阻滞剂与治疗阿尔茨海默病的乙酰胆碱酯酶抑制剂合用,心动过缓风险增加。

7.1.5 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)及醛固酮受体拮抗剂 (1) 醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯、依普利酮)合用具有保钾作用的药物(如 ACEI、ARB、阿米洛利、氨苯蝶啶),存在高钾血症的风险,应定期监测血清钾;(2) 糖尿病患者合用肾素抑制剂阿利吉仑,增加低血压高血钾和肾功能恶化的风险;(3) ACEI 或 ARB 与非甾体消炎药合用,易致水钠潴留,降压作用减弱,增加肾脏损害风险;(4) eGFR < 30 ml/(min·1.73 m²) 患者应用醛固酮受体拮抗剂或氨苯蝶啶,存在高血钾风险;(5) ACEI 与利尿剂合用,应注意低血压风险。

7.1.6 抗心律失常药 (1) 胺碘酮与 Ia 类抗心律失常药物合用,可致 Q-T 间期延长,有发生尖端扭转室速(TDP)风险;(2) Ia 类抗心律失常药物的不良反应可被 Ic 类抗心律失常药物放大,Q-T 延长,心脏毒性反应增加;(3) 胺碘酮与华法林合用,可使凝血酶原时间明显延长;(4) 决奈达隆与达比加群同时使用,达比加群的血浆浓度增加了 1.7 倍;(5) 胺碘酮与维拉帕米、地尔硫卓合用,可致严重窦缓,传导阻滞甚至心脏停搏。

7.1.7 利尿剂 (1) 托伐普坦与 CYP3A4 强效抑制剂(伊曲康唑、克拉霉素等)合用,血药浓度明显增高,利尿作用加强;(2) 阿米洛利、氨苯蝶啶、螺内酯和依普利酮等与 ACEI 或 ARB 合用于糖尿病或肾功能受损患者,可致高钾血症;(3) 噻嗪类利尿剂与单胺氧化酶抑制剂合用,易发生体位性低血压。

7.1.8 硝酸酯类 硝酸酯类与 5-磷酸二酯酶抑制剂(如西地那非)合用可引起严重低血压,甚至晕厥。

7.1.9 伊伐布雷定 (1)伊伐布雷定与延长 QT 间期的药物合用,使 Q-T 间期进一步延长;(2)伊伐布雷定与 P450 3A4 强效抑制剂(唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素)合用,前者血药浓度明显增加,不宜合用;(3)伊伐布雷定与地尔硫卓、维拉帕米合用,可增加前者血药浓度,导致严重心动过缓。

7.2 抗血栓药物

7.2.1 抗血小板药物 (1)非甾体抗炎药和抗血小板药物合用,消化性溃疡风险增加;(2)阿司匹林与甲氨蝶呤竞争肾脏有机阴离子转运体,可减缓后者排泄,增加毒性;(3)阿司匹林与 NSAIDs 合用可减弱前者心血管保护作用,增加胃肠道出血风险;(4)氯吡格雷与质子泵抑制剂竞争 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢,影响抗血小板功能;(5)普拉格雷与 CYP3A4 强抑制剂克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑等合用,后者显著减慢普拉格雷代谢,增强抗血小板作用;(6)利福平能诱导 CYP3A4,加快普拉格雷代谢,减弱其抗血小板作用;(7)高龄患者服用阿司匹林出血风险增加,可适当减量使用,如 75 mg、1 次/d,加用质子泵抑制剂可减少消化道出血的风险;(8)心动过缓事件风险较高者(病态窦房结综合征、二度 II 型或三度房室阻滞或心动过缓相关晕厥但未植入起搏器者)、哮喘、慢性阻塞性肺病的高龄老年患者使用替格瑞洛时需谨慎。

7.2.2 抗凝血药物 (1)非甾体抗炎药和维生素 K 拮抗剂、直接凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂联合使用,有胃肠道出血风险^[36-37];(2)利伐沙班与 CYP4A4 和 P 糖蛋白(P-gp)强抑制剂酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑等唑类抗真菌药或人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂合用,出血风险增加;(3)达比加群酯与 P-gp 抑制剂环孢霉素、伊曲康唑、决奈达隆合用,显著提高其血清药物浓度,与胺碘酮、奎尼丁、维拉帕米合用应特别谨慎;(4)华法林经 CYP2C9 代谢,凡能显著抑制 CYP2C9 的药物(如胺碘酮、氟康唑等)可增加出血风险;(5)华法林不宜与双膦酸盐、地诺单抗、雷洛昔芬抗骨质疏松药物长期合用,亦不宜与维生素 K2 合用,可增加出血风险^[38];(6)高龄患者建议达比加群酯减量 110 mg,2 次/d 口服。

7.3 调节血脂药

7.3.1 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(他汀类) (1)脂溶性他汀,如辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀经 CYP3A4 代谢,与 CYP3A4 强抑制剂(伊曲康唑、酮康唑、伏立康唑、克拉霉素、红霉素、泰利霉素)合用,显著减慢其代谢,增加横纹肌溶解风险^[39-40];(2)辛伐他汀与胺碘酮、决奈达隆合用易致横纹肌溶解,合用时不能超过 20 mg/d;(3)辛伐他汀与维拉帕米、地尔硫卓合用时剂量不应超过 10 mg/d;(4)他汀类代谢底物为 OATP1B1,与 OATP1B1 抑制剂(如环孢素)合用时,可增加横纹肌溶解的风险;(5)瑞舒伐他汀与环孢素合用,前者血药浓度增加 7~10 倍,横纹肌溶解和肝毒性明显增加;(6)CYP3A4 代谢的他汀类药物应避免与替格瑞洛合用,可能会有横纹肌溶解风

险;(7)接受达比加群治疗的老年人应避免使用辛伐他汀和洛伐他汀,可能会有增加出血性卒中的风险;(8)高龄肿瘤患者出现严重的低胆固醇血症(TC < 60 mg/dl)应停用降脂药物;(9)出现恶液质的肿瘤患者,除突发心血管事件外,不建议常规进行调脂治疗。

7.3.2 贝特类 (1)贝特类不宜与华法林合用,增加出血风险;(2)贝特类与他汀类合用,肌病发生风险增高;(3)贝特类与环孢素合用,增加肾毒性。

7.3.3 胆固醇吸收抑制剂 依折麦布无 CYP450 酶诱导作用,较少发生不良药物相互作用,但不推荐依折麦布作为高龄患者的一级预防用药。

7.4 精神、神经系统

7.4.1 帕金森病用药 (1)帕金森病患者应用盐酸氟桂利嗪、甲氧氯普胺、异丙嗪或氯拉嗪,有病情加重的风险;(2)单胺氧化酶抑制剂司来吉兰、雷沙吉兰与 5-羟色胺药物或其他胺类药物合用,可致 5-羟色胺综合征;(3)帕金森病患者服用抗精神病药物(除小剂量喹硫平或氯氮平外),有加重锥体外系症状的风险;(4)阿片类及含利血平的降压药可抑制美多芭的作用;(5)左旋多巴可增强拟交感神经类药物(如肾上腺素、去甲肾上腺素,异丙肾上腺素或苯丙胺)等的的作用;(6)普拉克索应避免与抗精神病药物同时应用。

7.4.2 镇静安眠药 (1)苯二氮卓类药物除劳拉西泮和替马西泮外均经 CYP3A4 代谢,与 CYP3A4 抑制剂伏立康唑、红霉素、克拉霉素等合用,可减慢其代谢,增强镇静催眠作用;(2)苯二氮卓类药物治疗时间 ≥4 周容易产生依赖性,有致精神错乱、平衡障碍、跌倒的风险;(3)抗精神病药作为催眠药,除非睡眠障碍是由精神病或痴呆引起,有精神错乱、低血压、锥体外系不良反应及跌倒的危险;(4)苯二氮卓类药与单胺氧化酶抑制剂合用,因其代谢受抑制,可引起极度镇静和惊厥;(5)非苯二氮卓类催眠药(如右佐匹克隆、佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆)经 CYP3A4 代谢,与 CYP3A4 抑制剂合用,血药浓度增加,增强镇静催眠作用,与 CYP3A4 诱导剂如利福平合用,血药浓度降低,减弱疗效;(6)苯二氮卓类、非苯二氮卓类药物与酒精或其他中枢镇静药物合用,可增加中枢抑制作用。

7.4.3 抗精神病药 (1)伴行为和精神症状(BPSD)的痴呆患者应用抗精神病药,有增加中风的风险;(2)抗胆碱药、苯二氮卓类药物、非苯二氮卓类催眠药(如佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆)可加重认知功能障碍患者病情,可使患者白天持久的镇静、共济失调,增加跌倒风险;(3)抗毒蕈碱/抗胆碱作用的抗精神病药(氯丙嗪、氯氮平、氟戊噻醇、氟吩嗪、异丙嗪等),增加前列腺增生患者尿潴留风险。

7.4.4 抗癫痫药 (1)拉莫三嗪与丙戊酸合用,血清拉莫三嗪水平升高可导致精神失常,应减少拉莫三嗪剂量;(2)丙戊酸与托吡酯合用会引起轻度至中度低体温;(3)卡马西平与托吡酯合用,托吡酯疗效降低,卡马西平不良反应增加;(4)卡马西平和奥卡西平可导致老年患者抗利尿激素分泌不当和低钠血症(表现为虚弱、嗜睡和意识混乱);(5)卡马西平与

苯巴比妥、苯妥英钠合用时,血药浓度降低;(6)卡马西平与单胺氧化酶抑制剂合用,易引起低血压^[41]。

7.4.5 抗抑郁药物 (1)帕罗西汀是 CYP2D6 抑制剂,可减缓美托洛尔、普罗帕酮代谢致严重心动过缓;(2)氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明等 SSRI 类抗抑郁药物与单胺氧化酶抑制剂司来吉兰、雷沙吉兰、利奈唑胺、亚甲蓝等合用,可致 5-羟色胺综合征;(3)帕罗西汀和氟西汀与他莫昔芬合用,减弱其抗癌作用;(4)氟西汀减慢右美沙芬、亚甲蓝代谢,两者合用,5-羟色胺神经作用不良反应增强;(5)氟西汀与美托洛尔或普萘洛尔联合用药偶尔会导致严重的不良事件,如心动过缓或心脏传导阻滞;(6)SSRIs 与非甾体抗炎药、糖皮质激素、口服抗凝药物和抗血小板药物(包括低剂量阿司匹林)一起使用时,出血的风险增加^[42]。

7.4.6 癫痫用药 (1)美金刚与金刚烷胺在化学结构上都是兴奋性氨基酸受体拮抗剂,两者合用,可发生药物中毒性精神病;(2)美金刚与双氢克尿噻或任何一个含双氢克尿噻的复方制剂合用时有可能使双氢克尿噻的血清水平降低。

7.4.7 阿片类止痛药 (1)阿片类药物与苯二氮卓类药物或加巴喷丁类药物合用,阿片类药物不良反应增强;(2)吗啡与单胺氧化酶抑制剂合用,可发生严重不良反应,如兴奋躁动、多汗、僵直、血压过高或过低、严重呼吸抑制、昏迷、惊厥和高热;(3)吗啡可使艾司洛尔血药浓度增高;(4)吗啡可抑制美西律的吸收;(5)吗啡能减弱利尿剂的作用;(6)吗啡与二甲双胍合用,有增加乳酸酸中毒的风险;(7)吗啡与阿托品等 M 受体阻断剂合用能加重便秘,增加麻痹性肠梗阻和尿潴留风险。

7.5 消化系统

7.5.1 质子泵抑制剂(PPI) (1)常用的 PPI 药物,奥美拉唑对 CYP2C19 的亲合力较 CYP3A4 大 10 倍,对其他通过该系统代谢的药物有一定影响,可延长华法林、地西泮、苯妥英钠、硝苯地平、安替比林等药物的清除,增加其血药浓度;(2)PPI 抑制胃酸分泌,可使酮康唑、伊曲康唑、咪康唑、氟康唑及铁剂等吸收减少,血药浓度降低;(3)PPI 与喹诺酮类药物合用,前者可影响喹诺酮类药物的吸收,可使血药浓度下降,疗效降低^[43]。

7.5.2 胃肠动力药 (1)多潘立酮与 CYP3A4 强抑制剂酮康唑口服制剂、氟康唑、伏立康唑、红霉素、克拉霉素、胺碘酮、泰利霉素等合用,可使 Q-T 间期延长,致严重心律失常;(2)多潘立酮与山莨菪碱等抗胆碱能药物合用,后者会减弱多潘立酮的作用。

7.6 呼吸系统

7.6.1 茶碱类 (1)茶碱类与钙离子拮抗剂(地尔硫卓、维拉帕米)、西咪替丁等合用,干扰茶碱在肝内代谢,可增加其血药浓度而致中毒风险;(2)茶碱与大环内酯类(如红霉素、克拉霉素等)及氟喹诺酮类(依诺沙星、环丙沙星等)抗生素合用,茶碱代谢减慢血清浓度增加,易致中毒;(3)茶碱与肝酶诱导剂合用,加快茶碱代谢,减弱疗效。

7.6.2 镇咳祛痰药 (1)氯化铵与磺胺嘧啶、呋喃妥因合用属配伍禁忌;(2)可待因与巴比妥、美沙酮或其他吗啡制剂合

用,加重中枢抑制;(3)可待因与西咪替丁合用,可诱发精神错乱、定向力障碍和呼吸急促;(4)右美沙芬与胺碘酮、奎尼丁、氟西汀、帕罗西汀合用,可增强前者血药浓度,有右美沙芬中毒风险;(5)右美沙芬与单胺氧化酶抑制剂、中枢神经抑制剂合用可加重中枢抑制。

7.6.3 平喘药 (1)沙丁胺醇与洋地黄类合用,可增加洋地黄毒性;(2)沙丁胺醇与单胺氧化酶抑制剂、三环抗抑郁药、抗组织胺及左甲状腺素合用,前者血药浓度增高,毒性增强;(3)特布他林与 β -受体阻滞剂合用有拮抗作用;(4)孟鲁司特与利福平合用可减少前者生物利用度;(5)扎鲁司特与阿司匹林合用,可使前者血药浓度增高;(6)扎鲁司特与华法林合用,可致出血风险增大;(7)扎鲁司特与中强效 CYP2C9 抑制剂合用,可增加前者血药浓度。

7.7 内分泌系统

7.7.1 磺脲类降糖药 (1)磺脲类药物与 CYP2C9 抑制剂(氟康唑、胺碘酮、氟伐他汀)和 CYP2C19 抑制剂(伏立康唑、奥美拉唑)等合用,可增加低血糖事件及其他不良反应风险;(2)磺脲类与 CYP2C9 诱导剂(卡马西平、利福平、苯巴比妥)或 CYP2C19 诱导剂(苯妥英钠、利福平)合用,可使磺脲类药物代谢加快,导致高血糖^[44]。

7.7.2 α -糖苷酶抑制剂 阿卡波糖与华法林合用可促进凝血酶原国际标准化比值 INR 增高,出血风险增加。

7.7.3 格列奈类 瑞格列奈经 CYP2C8 和 CYP3A4 代谢,与氯吡格雷合用因后者显著抑制 CYP2C8,可致瑞格列奈血药浓度增加 5 倍,造成严重低血糖。

7.7.4 二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂 (1)沙格列汀经 CYP3A4 代谢,与其强抑制剂酮康唑、伊曲康唑、阿扎拉韦、利托那韦、克拉霉素和泰利霉素等合用,显著升高沙格列汀血药浓度,应减量使用;(2)沙格列汀与卡马西平合用则加快其代谢,显著降低降糖效果;(3)西格列汀经 CYP3A4 和 CYP2C8 代谢,与地高辛合用能升高地高辛血药浓度,需谨慎合用;(4)维格列汀与 ACEI 合用会增加血管神经性水肿风险。

7.7.5 噻唑烷二酮类 (1)罗格列酮、吡格列酮经 CYP2C8 代谢,其抑制剂吉非罗齐、氯吡格雷减慢其代谢,升高血药浓度;(2)CYP2C8 诱导剂利福平等加快药物代谢,降低疗效;(3)与胰岛素联用,有增加水肿和心衰风险。

7.7.6 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂 (1)达格列净、恩格列净、卡格列净几乎不经 CYP450 酶代谢,较少药物相互作用;(2)eGFR < 30 ml/(min·1.73m²) 患者应用达格列净、卡格列净,eGFR < 45 ml/(min·1.73m²) 患者应用恩格列净,可使其血药浓度增加,应谨慎;(3)卡格列净与利福平合用增加低血糖风险,与地高辛合用可升高地高辛浓度;(4)伴发泌尿生殖系感染以及血容量减少的高龄患者不宜应用 SGLT2 抑制剂。

7.8 肌肉骨骼系统

7.8.1 非甾体抗炎药 (1)非甾体抗炎药与华法林合用,因非甾体类抗炎药可取代其蛋白结合改变代谢作用,应严密监

测 INR 值^[37]; (2) 非甾体类抗炎药与苯妥英钠合用, 可能导致后者血药浓度增加; (3) 非甾体抗炎药与秋水仙碱合用, 易显著增加肾功不全风险; (4) 非甾体抗炎药与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 合用, 增加胃肠道出血的风险; (5) 非甾体抗炎药可降低襻利尿剂的降压和利钠作用。

7.8.2 黄嘌呤氧化酶抑制剂 (XOI) (1) 别嘌醇长时间与非甾体抗炎药合用, 应警惕多脏器功能受损; (2) 非布司他可改变茶碱代谢, 合用应谨慎; (3) 非布司他可使硫唑嘌呤、巯嘌呤血药浓度增加, 导致中毒。

7.8.3 双膦酸盐 双膦酸盐类药物与华法林、苯妥英、非甾体类抗炎药、抗癌药物、类固醇激素、H₂ 受体拮抗剂合用, 可导致药物相互作用, 增加药物不良反应。

7.9 泌尿生殖系统

7.9.1 抗毒蕈碱药物 (1) 慢性前列腺增生或既往尿潴留病史者应用抗毒蕈碱药物, 增加尿潴留风险; (2) 窄角型青光眼患者应用抗毒蕈碱药物治疗, 青光眼急性加重风险。

7.9.2 α -受体阻滞剂 老年女性压力性或混合性尿失禁患者应用 α -受体阻滞剂, 可能加重尿失禁风险。

7.10 抗感染药

7.10.1 β -内酰胺类 (1) 碳青霉烯类与丙戊酸相互作用, 避免合用; (2) 绝大多数 β -内酰胺类 (青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类等) 和氨基糖苷类药物不经肝内 CYP450 代谢, 药物相互作用较少; (3) 具有甲硫四氮唑 (MTT) 的头孢菌素 (如头孢哌酮、头孢曲松等) 与含乙醇药物或制剂合用, 易发生双硫仑样反应, 应避免合用; (4) 头孢哌酮可导致低凝血酶原血症或出血; (5) 已有中枢神经系统疾病患者尤其既往或现有癫痫患者慎用碳青霉烯类抗生素^[45]。

7.10.2 喹诺酮类 (1) 氟喹诺酮类与二甲双胍、格列齐特、格列美脲、曲格列酮、阿卡波糖、胰岛素等降糖药合用, 干扰糖代谢致血糖水平波动; (2) 氟喹诺酮类可诱发癫痫患者症状复发; (3) 氟喹诺酮与高价金属离子 (Ca^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Al^{3+}) 合用, 影响吸收, 抗感染作用减弱; (4) 环丙沙星、依诺沙星抑制 CYP1A2, 显著减缓茶碱、咖啡因代谢, 如两者合用可致茶碱中毒; (5) 莫西沙星不可与延长 Q-T 间期的药物, 如红霉素、抗精神病药物、三环类抗抑郁药合用, 与西沙必利、美索达嗪、匹莫齐特、齐拉西酮、屈奈达隆合用延长 Q-T 间期作用叠加; (6) 莫西沙星与抗心律失常药 Ia 类 (奎尼丁、普鲁卡因酰胺) 和 III 类 (胺碘酮、索他洛尔) 合用, 显著延长 Q-T 间期, 可致尖端扭转性室速发生; (7) 莫西沙星与阿洛司琼合用, 可使后者血药浓度增高, 不良反应风险增加; (8) 有癫痫或其他中枢神经系统基础疾病的患者应用氟喹诺酮类药物可引起抽搐、癫痫、意识改变等中枢神经系统不良反应。

7.10.3 大环内酯类 (1) 红霉素、罗红霉素、克拉霉素、泰利霉素等对 CYP3A4 和 P-gp 有较强的抑制作用, 与 CYP3A4 底物药物 (如辛伐他汀、阿托伐他汀、阿司咪唑等)、P-gp 底物药物如秋水仙碱等存在明显的相互作用, 阿奇霉素无上述相互作用; (2) 红霉素及克拉霉素与特非那定合用可引起心脏不良反应。

7.10.4 氨基糖苷类 氨基糖苷类不宜与其他肾毒性药物、耳毒性药物、神经肌肉阻滞剂或强利尿剂同用, 致使肾毒性、耳毒性作用增强。

7.10.5 糖肽类 糖肽类抗菌药物如万古霉素、去甲万古霉素和替考拉宁具有一定肾、耳毒性, 应避免与各种肾毒性、耳毒性药物合用。

7.10.6 噻唑烷酮类 (1) 利奈唑胺与单胺类药物、5-羟色胺能药物 (麦角碱类、氟西汀、帕罗西汀等 SSRI) 合用可能导致 5-羟色胺综合征, 严重者可危及生命; (2) 利奈唑胺有引起血压升高的潜在作用, 与直接或间接拟交感神经药物 (如伪麻黄碱)、升压药物 (如肾上腺素、去甲肾上腺素)、多巴胺类药物 (如多巴胺、多巴酚丁胺) 以及苯丙醇胺、右美沙芬、抗抑郁药等合用时, 应监测血压; (3) 利奈唑胺有骨髓抑制作用尤其应注意血小板减少, 使用利奈唑胺的患者应每周监测全血细胞。

7.10.7 三唑类抗真菌药物 (1) 氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等抑制真菌细胞的 CYP450 酶, 同时对真核细胞和人类 CYP450 酶系 CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2C19 均有不同程度的抑制作用。因此, 三唑类抗真菌药与很多药物均存在潜在的相互作用, 应高度重视; (2) 伊曲康唑降低心肌收缩力的副作用, 不宜用于充血性心力衰竭以及有充血性心力衰竭病史的患者。

7.11 抗肿瘤药

7.11.1 抗肿瘤药与心血管病用药 (1) 阿糖胞苷与地高辛合用, 可使心律失常风险增高; (2) 环磷酰胺能促进地高辛吸收, 增加血清地高辛浓度; (3) 伊马替尼可使辛伐他汀血药浓度增加近 3 倍, 与阿托伐他汀、胺碘酮、奎尼丁合用有明显升高其血药浓度作用, 应避免合用; (4) 厄洛替尼与辛伐他汀合用, 有导致肌溶解的风险; (5) 硼替佐米与维拉帕米合用, 可促进骨髓细胞凋亡, 降低肿瘤细胞继发耐药^[46]。

7.11.2 抗肿瘤药与抗凝药 (1) 抑制 CYP2C9 的抗肿瘤药 5-氟尿嘧啶、吉西他滨、紫杉醇、异环磷酰胺、依托泊苷、卡铂等与华法林合用, 增加出血风险; (2) 靶向药如伊马替尼、埃克替尼与华法林合用, 增加后者血药浓度; (3) 卡培他滨与华法林合用增加出血风险。

7.11.3 抗肿瘤药与抗精神病药 (1) 他莫昔芬与帕罗西汀合用, 前者血药浓度明显下降, 影响疗效^[47]; (2) 替莫唑胺合用丙戊酸预防癫痫, 可使前者血药浓度降低, 影响疗效; (3) 伊立替康与卡马西平、苯巴比妥、苯妥英等合用, 可使前者血药浓度降低 2 倍, 疗效减弱。

7.11.4 抗肿瘤药与镇痛药 (1) 甲氨蝶呤与 NSAIDs 合用, 则甲氨蝶呤血药浓度显著升高而致毒性增加; (2) 靶向药物与非甾体类抗炎药合用, 会增加肝损伤风险。

7.11.5 抗肿瘤药与抗生素 (1) 环磷酰胺、异环磷酰胺、紫杉醇、多西紫杉醇经 CYP450 代谢, 若与红霉素、克拉霉素、甲硝唑或磺胺类药物合用, 可增加抗肿瘤药毒性^[48]; (2) 铂类、甲氨蝶呤与氨基糖苷类、万古霉素合用增加其肾毒性; (3) 靶向药物厄洛替尼与环丙沙星合用, 后者抑制酶代谢致

厄洛替尼血药浓度升高 39%;(4) 甲氨蝶呤与甲氧苄胺嘧啶合用,叶酸抑制作用相加,增加巨幼红细胞贫血的风险。

7.11.6 抗肿瘤药与制酸剂 (1)多数靶向药物为弱碱性,服用质子泵抑制剂或 H₂ 受体拮抗剂后其血药浓度显著下降而影响抗肿瘤疗效;(2) 酪氨酸激酶抑制剂与质子泵抑制剂合用,前者疗效降低。

7.11.7 抗肿瘤药物间相互作用 (1)苯达莫司汀与抗 CD20 抗体药物联合使用时应谨慎使用;(2) 环磷酰胺可致心肌变性、水肿,与阿霉素合用心脏毒性增加;环磷酰胺与白消安合用,白消安用后不足 24 h 使用环磷酰胺降低白消安的清除,增加白消安毒性;(3)丝裂霉素与他莫昔芬合用可增加贫血、血小板减少症、溶血性尿毒症综合征发生风险;(4)5-氟尿嘧啶(5-FU)与吉西他滨合用,吉西他滨降低 5-FU 的清除,增加半衰期及其毒性;(5)曲妥珠单抗禁与蒽环类同时使用,可致严重心脏事件。

8 结语

老年人随着年龄增加,所患疾病种类也增多,多重用药便成为临床医师棘手的问题。目前疾病的诊治指南几乎都是针对单病种,证据也主要来自于单一疾病的研究,而且较少纳入高龄老年患者或共病患者。在临床实践中,需要根据高龄共病患者的具体情况进行综合管理,决策时要考虑药物治疗的风险及获益,尤其要关注共病多重用药的药物相互作用。管理不恰当的多药处方是复杂的医疗实践问题,选择合理的多药共用除必须熟悉药物在体内的代谢特性外,更要关注药物间的代谢改变和对机体及器官功能的影响,促进处方优化。同时,医师在处方时还要注意患者对治疗的依从性,鼓励结合非药物治疗等措施提高高龄共病老年人用药安全性,降低 ADRs 的发生风险。

共识起草专家:吴秀萍,杨长春,杨庭树

专家组成员(以拼音为序):曹立(四川大学华西医院)、陈琼(中南大学湘雅医院)、方向群(解放军总医院)、何青(北京医院)、侯惠如(解放军总医院)、胡建中(中南大学湘雅医院)、刘迟(复旦大学华山医院静安分院)、乔树宾(中国医学科学院阜外医院)、田慧(解放军总医院)、杨长春(解放军总医院)、杨庭树(解放军总医院)、杨新春(首都医科大学朝阳医院)、吴本俨(解放军总医院)、吴卫平(解放军总医院)、吴秀萍(哈尔滨医科大学附属第一医院)、吴学勇(复旦大学华山医院静安分院)、张赞玲(中南大学湘雅医院)、郑鹏远(郑州大学第五附属医院)、朱军(北京大学肿瘤医院)

秘书:冯景辉(哈尔滨医科大学附属第一医院)、沈晨、孟雯雯(解放军总医院)、程丽红(中国老年医学学会)、盛建恒(《中华保健医学杂志》编辑部)

参考文献

- [1] Ornstein SM, Nietert PJ, Jenkins RG, et al. The prevalence of chronic diseases and multimorbidity in primary care practice: a PPRNet report [J]. J Am Board Fam Pract, 2013, 26 (5): 518-524.
- [2] 刘 森, 李嘉琦, 吕宪玉. ≥80 岁老年人多重用药现状及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(3): 412-414.

- [3] 唐杨琛, 顾朋颖, 靳 松, 等. 80 岁以上老年人多重用药的临床观察[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(2): 156-159.
- [4] Fialova D, Topinkova E, Gamrassi G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly homecare patients in Europe [J]. JAMA, 2005, 293(11): 1348-1358.
- [5] Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States [J]. JAMA, 2008, 300(24): 2867-2878.
- [6] Stewar D, Mair A, Wilson M, et al. Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments [J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(2): 203-213.
- [7] Wynne H. Drug metabolism and ageing [J]. J Br Menopause Soc, 2005, 11(2): 51-56.
- [8] Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people [J]. Lancet, 2007, 14: 370(9582): 185-191.
- [9] Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database [J]. J Clin Pharm Ther, 2009, 34(4): 377-386.
- [10] Huisman-Baron M, van der Veen L, Jansen PA, et al. Criteria for drug selection in frail elderly persons [J]. Drugs Aging, 2011, 28(5): 391-402.
- [11] Kanagaratnam L, Dramé M, Trenque T, et al. Adverse drug reactions in elderly patients with cognitive disorders: a systematic review [J]. Maturitas, 2016, 85: 56-63.
- [12] van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands [J]. Drug Saf, 2006, 29(2): 161-168.
- [13] 李 莹, 钱玉英, 李 耘, 等. 老年人多重用药及评价工具的研究进展 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(3): 229-232.
- [14] 王 瑾, 唐世琪. 80 岁以上老人多重用药与老年综合征的关联性探讨 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(1): 134-137.
- [15] Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study [J]. J Am Med Dir Assoc, 2017, 18(7): 624-628.
- [16] Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, et al. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England [J]. BMJ Open, 2017, 7(10): e016358.
- [17] Niikawa H, Okamura T, Ito K, et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community [J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(9): 1286-1293.
- [18] Hein C, Forgues A, Piau A, et al. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients [J]. J Am Med Dir Assoc, 2014, 15(11): 850.
- [19] Fabbietti P, Distefano G, Moresi R, et al. Impact of potentially inappropriate medications and polypharmacy on 3-month readmission among older patients discharged from acute care hos

- pital; a prospective study[J]. Aging Clin Exp Res, 2017, 30(8): 977-984.
- [20] Lai SW, Liao KF, Liao CC, et al. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study[J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89(5): 295-299.
- [21] Tan ECK, Slaggett JK, Johnell K, et al. Research priorities for optimizing geriatric pharmacotherapy: an international consensus [J]. J Am Med Dir Assoc, 2018, 19(3): 193-199.
- [22] 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American geriatrics society 2019 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(4): 674-694.
- [23] McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel[J]. CMAJ, 1997, 156(3): 385-391.
- [24] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2[J]. Age Ageing, 2015, 44(2): 213-218.
- [25] 中国老年保健医学研究会老年合理用药分会, 中华医学会老年医学分会, 中国药学会老年药专业委员会, 等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准 (2017 年版) [J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1): 2-8.
- [26] O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial[J]. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(8): 1558-1566.
- [27] 王建国. 老年医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 28.
- [28] 刘晓红. 老年医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 67.
- [29] Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, et al. STOPP/Frail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation[J]. Age Ageing, 2017, 46(4): 600-607.
- [30] 国家卫计委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南[J]. 中国医学前沿杂志, 2016, 8(9): 19-66.
- [31] Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the Heart[M]. 7th Ed. Singapore: Elsevier Pte Ltd, 2010.
- [32] 中国老年医学学会高血压分会. 高龄老年人血压管理中国专家共识[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(4): 401-409.
- [33] Fuhrmann S, Koppen A, Seeling A, et al. Analysis of secondary care data to evaluate the clinical relevance of the drug-drug interaction between amlodipine and simvastatin [J]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2019, 146: 21-27.
- [34] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南 [M]. 2 版. 重庆: 重庆出版社, 2014: 686-737.
- [35] 中华医学会老年医学分会, 高龄老年冠心病诊治中国专家共识写作组. 高龄老年冠心病诊治中国专家共识 [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(7): 683-685.
- [36] 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 75 岁以上老年抗栓治疗专家共识[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6): 531-538.
- [37] Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado KA, et al. Comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly[J]. Aging Dis, 2018, 9(1): 143-150.
- [38] Masci G, Magagnoli M, Zucali PA, et al. Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients: can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy? [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(4): 736-739.
- [39] 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. ≥75 岁老年患者血脂异常管理的专家共识 [J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(3): 201-209.
- [40] Damiani I, Corsini A, Bellosa S. Potential statin drug interactions in elderly patients: a review [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(12): 1133-1145.
- [41] Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012, 8(1): 81-91.
- [42] Sultana J, Spina E, Trifiro G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(6): 883-892.
- [43] Li W, Zeng S, Yu LS, et al. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management[J]. Ther Clin Risk Manag, 2013, 9: 259-271.
- [44] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南 (2021 版) [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(1): 1-33.
- [45] 中华医学会, 中华医院管理学会药事管理专业委员会, 中国药学会医院药专业委员会. 抗菌药物临床应用指导原则 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84(22): 1857-1862.
- [46] van Leeuwen RW, Swart EL, Boven E, et al. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method [J]. Ann Oncol, 2011, 22(10): 2334-2341.
- [47] Kelly CM, Juuurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study [J]. BMJ, 2010, 340: c693.
- [48] Boni J, Leister C, Jaime B, et al. Pharmacokinetic profile of temsirolimus with concomitant administration of cytochrome p450-inducing medications [J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(11): 1430-1439.

(收稿日期: 2021-06-20; 修回日期: 2021-08-30)