

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.05.010

新型冠状病毒肺炎老年患者的药学监护*

杨黎, 陈燕, 黄金路, 张毅, 李星霞, 孙习鹏, 王婧, 郭澄[△]

(上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233)

摘要:目的 探讨新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)老年患者的药学监护。方法 结合相关文献、现有诊疗方案及共识中的新冠肺炎治疗药物,梳理新冠肺炎老年患者治疗中的药学监护要点。结果 新冠肺炎老年患者的药学监护,应严格把握老年患者的适应证,规避不良药物相互作用,预防不良反应,个体化确定及调整剂量,密切监测相关指标,加强营养支持,预防应激性疾病的发生。结论 应开展规范的临床药学监护,从而有助于改善新冠肺炎老年患者的临床治愈率。

关键词:新型冠状病毒肺炎;老年患者;药学监护

中图分类号:R95;R184

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)05-00

Pharmaceutical Care of Elderly Patients the with Coronavirus Disease 2019

YANG Li, CHEN Yan, HUANG Jinlu, ZHANG Yi, LI Xingxia, SUN Xipeng, WANG Jin, GUO Cheng

(Department of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai, China 200233)

Abstract: Objective To investigate the pharmaceutical care of elderly patients with the coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Methods Combined with relevant literature and existing drugs for treating the COVID-19 from the diagnosis and treatment plan and consensus issued, the main points of clinical pharmaceutical care in elderly patients with the COVID-19 were summarized.

Results The pharmaceutical care of the elderly patients with the COVID-19 should strictly control the elderly patients' indications, avoid adverse drug interactions, prevent adverse drug reactions, determine drug dose individually, timely evaluate clinical test indicators, enhance nutrition support, and prevent the occurrence of stress diseases. **Conclusion** Carrying out normative clinical pharmaceutical care is helpful to improve the clinical cure rate in elderly patients with the COVID-19.

Key words: coronavirus disease 2019; elderly patients; pharmaceutical care

国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》(以下简称“诊疗方案(试行第六版)”)中提到,老年人和有慢性基础疾病者感染新型冠状病毒后预后较差^[1]。老年患者由于生理功能及病理反应与其他患者存在显著差异,导致治疗过程中药物体内代谢及药物效应不同,同时由于合并基础疾病用药、基础免疫力低下等原因,致使临床药物疗效不佳及不良反应风险增加,给临床治疗带来困难^[2]。在此,结合诊疗方案(试行第六版)及中国药学会《冠状病毒 SARS-CoV-2 感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识(第二版)》^[3],从适宜的用法用量、药品不良反应的预防、不良药物相互作用的规避、加强营养支持、应激性疾病预防等方面,梳理老年患者在新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)临床治疗中的药学监护要点,以提高临床治愈率。

1 新冠肺炎老年患者危重因素分析

新型冠状病毒属于 β 属冠状病毒,基因特征与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)有明显区别,主要经呼吸道飞沫传播和密切接触传播,人群普遍易感。根据中

国疾病预防控制中心的数据显示,确诊病例中,60岁以上患者占31.2%,患高血压、糖尿病、心血管疾病和呼吸道感染性疾病的患者分别为12.8%,5.3%,4.2%,2.4%;粗病死率数据中, ≥ 80 岁年龄组为14.8%;合并症患者的粗病死率显示,合并心血管疾病占10.5%,糖尿病占7.3%,慢性呼吸道疾病占6.3%,高血压占6.0%^[4]。

结合新冠肺炎老年患者的流行病学特点及临床表现,分析老年人预后较差的危险因素主要有:1)老年患者多合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管扩张症、哮喘等气道疾病,肺功能较差,气道及肺泡上皮细胞功能不全,SARS-CoV-2感染时出现呼吸困难和/或低氧血症的概率更高,致呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征的风险更高;2)诊疗方案(试行第六版)提及,部分患者出现肌红蛋白升高,部分危重患者肌钙蛋白升高。大部分存在心血管疾病基础的老年人心功能不全,低氧状态易导致心功能进一步受损;3)老年患者多脏器功能不全,如肝肾功能较青壮年低下,肠道功能较弱,易导致水电解质失衡、肝功能受损、凝血功能紊乱、菌群失衡(混合

* 基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目[2016ZB302-01];上海市临床药学重点专科建设基金[AB83110002016007];上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划-临床药师项目[沪卫计药政[2018]1号]。

第一作者:杨黎,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yl17177@163.com。

[△]通信作者:郭澄,男,博士研究生,主任药师,教授,博士研究生导师,研究方向为临床药学,(电子信箱)guopharm@126.com。

细菌感染风险增高),最终导致脓毒症、休克的出现。故目前报道的老年合并基础疾病患者预后较差,易进展为重症或危重症患者,为新冠肺炎的救治带来较大难度。

2 药学监护要点

2.1 严格把握适应证,避免不良药物相互作用

对于患有慢性基础疾病的老年患者,医生应详细了解既往病史、既往用药史及疾病控制情况。一方面,要做好基础疾病及其症状的有效控制,避免抗病毒治疗对基础疾病的进一步损伤;另一方面,药师应根据基础疾病的在用药物,给出合理选用药品及剂量的建议,规避不良合并用药,降低药物对脏器功能的损害程度。现行抗新型冠状病毒的治疗药物与较多老年人用药存在相互作用,需个体化调整基础疾病的治疗方案。新冠肺炎老年患者用药监护要点见表1。

2.2 加强合并症的药学监护

2.2.1 心血管疾病

高血压、心衰:使用糖皮质激素期间,应注意监测血压,同时应注意其体液潴留对血压的影响。诊疗方案(试行第六版)提及的连花清瘟胶囊、金花清感颗粒、防风通圣丸等中成药均含麻黄成分,服用期间也应密切监测血压。

心律失常或结构性心脏疾病:使用洛匹那韦/利托那韦可能导致PR间期延长,合用维拉帕米时应警惕房室传导阻滞的发生;使用糖皮质激素期间,应密切监测血钾,防止低钾血症致心律失常;使用利巴韦林导致老

年患者发生心脏病和心肌梗死恶化的风险更高,应避免使用;使用磷酸氯喹易引起窦房结抑制,导致心律失常、休克,严重时可发生阿-斯综合征而导致死亡,使用期间禁止使用喹诺酮类、大环内酯类、三唑类抗真菌药物等抗菌药物,以及多潘立酮、西沙比利等胃动力药物,以免QT间期延长,导致尖端扭转性室速风险。高脂血症:使用洛匹那韦/利托那韦期间,因存在明显药物相互作用,可导致他汀类药物体内蓄积,发生肝功能损害、横纹肌溶解等他汀类不良反应的风险增加,故应治疗期间避免使用辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀,推荐使用普伐他汀或氟伐他汀。

房颤:使用洛匹那韦/利托那韦时,可致华法林代谢增加,抗凝疗效减弱;生脉注射液、参附注射液含人参、红参,可使抗凝药效减弱;洛匹那韦/利托那韦可抑制利伐沙班代谢,导致体内浓度增高;血必净注射液中含多种活血成分(红花、丹参),均可使出血不良反应风险增加。故建议治疗期间使用肝素制剂维持房颤患者的抗凝治疗,并密切监测凝血指标,若使用华法林,需增加INR监测的频率,必要时结合华法林基因检测结果个体化给药。

2.1.2 呼吸道疾病

合并气道基础疾病的新冠肺炎老年患者治疗期间,气道用药调整及药学建议如下:1)若使用洛匹那韦/利托那韦,应停用含丙酸氟替卡松、沙美特罗的吸入制剂,因其可以增加丙酸氟替卡松、布地奈德、沙美特罗体内

表1 新冠肺炎老年患者用药监护要点

药品	相互作用	常见不良反应	用药时间/配置浓度	药学监护要点
α -干扰素	不与其他雾化吸入液同时使用;可抑制茶碱的清除	气道痉挛、鼻部及咽部刺激、胃肠道反应	1 μ g=10万U 500万U加入2mL灭菌注射用水中雾化	1)不宜采用超声雾化 2)雾化时避免溅入眼部引起不适,雾化后充分漱口 3)监测肝肾功能
洛匹那韦/利托那韦	CYP3A4抑制剂,显著影响经CYP3A4代谢的药物	腹泻、高脂血症、皮疹、转氨酶升高、血糖异常	进食时服用	1)漏服,一个间隔周期内及时补服,超过一个间隔周期则维持原用量 2)部分口服液制剂含乙醇及丙二醇,避免双硫仑反应
利巴韦林	拮抗齐多夫定的作用	贫血、变态反应、血胆红素增高、乏力	1mg/mL,滴注大于20min	1)密切监测血常规、肝功能、促甲状腺素 2)胰腺炎、地中海贫血、镰刀细胞性贫血、重度或不稳定心脏病、呼吸道阻塞性疾病患者不建议使用
磷酸氯喹	禁止联用影响心律或可加重心律失常不良反应的药物;可增加抗凝药物的作用引发出血;合用甲硝唑可导致肌张力增高	头晕、头痛、眼花、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、耳鸣、烦躁;黄斑病变(不可逆);心律失常(窦房结抑制);血常规三系降低;皮疹	餐后服用	1)监测血常规、肝肾功能 2)治疗前做心电图检查,治疗期间密切监测心电图 3)注意视力变化、精神心理状况
甲泼尼龙	CYP3A4代谢底物,洛匹那韦/利托那韦可增加其血药浓度	兴奋、高血压、体液潴留	大于250mg,滴注至少30min	1)密切监测血钾、血糖 2)警惕真菌感染风险 3)重症感染者必要时给予镇静
肠道微生物制剂	与抗菌药物、制酸剂间隔3h服用	腹胀	温水冲服,餐后半小时内服用	吞咽困难者,胶囊剂可倒出或片剂碾碎后冲服
藿香正气水	含乙醇	皮疹、紫癜、双硫仑样反应		避免双硫仑样反应

表2 新冠肺炎老年患者及肾功能不全患者治疗药物用法用量

诊疗方案 推荐用药	用法用量	老年患者	肝功能不全者			肾功能不全者		
			轻度	中度	重度	轻度	中度	重度
α-干扰素	500万U,雾化吸入、bid	含苯甲醇辅料的不建议雾化		√			√	
洛匹那韦/利托那韦	400mg/100mg,Po,bid	65岁以上慎用*		√			√	
利巴韦林注射液	500mg,ivgtt,bid/tid	不推荐使用		慎用		肌酐清除率小于50mL/min 不建议使用		
磷酸氯喹	500mg(含氯喹300mg)Po,bid	65岁以上慎用		慎用			慎用	
甲泼尼龙	1~2mg/(kg·d),ivgtt,qd	慎用		慎用			慎用	

注:po为口服,ivgtt为静脉滴注;qd为每日1次,bid为每日2次,tid为每日3次;*为洛匹那韦/利托那韦临床试验中无足够数量的65岁以上受试者,慎用,用时密切监测;√为可常规剂量使用。

浓度,前者可导致全身性皮质类固醇效应,后者易使老年患者心血管不良反应发生风险增高。建议使用不含氟替卡松、沙美特罗制剂的吸入制剂或使用全身性糖皮质激素,地塞米松可能导致洛匹那韦/利托那韦浓度降低,故治疗期间推荐使用甲泼尼龙改善急性气道症状;2)老年患者使用利巴韦林极易引起呼吸困难、胸痛,不建议使用;3)α-干扰素(IFN-α)的雾化吸入属超说明书适应证用药,其注射剂辅料可能对气道造成刺激,雾化时应密切观察患者的气道反应,如有气急或气道痉挛,应立即停药,可给予支气管扩张剂或甲泼尼龙静脉制剂,缓解气道痉挛。

2.1.3 糖尿病

抗新型冠状病毒治疗推荐用药中,洛匹那韦/利托那韦、糖皮质激素以及可能使用的喹诺酮类抗菌药物等,易导致血糖异常(血糖升高或降低均有临床报道),老年人较青壮年更易发生。治疗期间应密切监测血糖,避免大剂量及长疗程使用,以免造成类固醇性糖尿病,必要时可给予胰岛素控制血糖。

2.1.4 癫痫

使用拉莫三嗪、丙戊酸钠抗癫痫治疗的老年患者,使用洛匹那韦/利托那韦时,可能导致抗癫痫效果减弱,癫痫控制不佳;合用苯妥因、卡马西平可使洛匹那韦/利托那韦体内药物浓度降低。治疗期间建议换用其他抗癫痫药物,如左乙拉西坦等。

2.2 用法用量适宜,避免体内蓄积

2.2.1 老年患者药物体内代谢的主要影响因素

1)胃酸分泌减少,胃液pH升高,胃肠蠕动减慢,小肠吸收面积减少,可不同程度地影响药物吸收;局部血液循环较差,对于皮下、肌肉注射等吸收减慢,因此新冠肺炎急症、重症患者宜采用静脉给药。2)体脂比例增高,影响脂溶性、水溶性药物体内分布,同时老年人血浆蛋白较低,对于高蛋白结合率药物易造成体内蓄积。3)肝细胞数减少,肝血流量减少,对经肝脏代谢的药物产生影响。4)肾血流量、肾小球滤过率较青壮年减少,使得主要经肾脏排泄的药物消除减少,造成药物蓄积^[5]。

2.2.2 药物用法用量

鉴于上述原因,在对新冠肺炎老年患者的治疗中,应严格掌握适应证,选择适宜的剂型,给药剂量应尽可能结合肝肾功能个体化,必要时开展治疗药物监测(TDM)。新冠肺炎老年患者治疗用药的用法用量见表2。

2.3 营养支持,维持肠道菌群平衡

2.3.1 筛查营养风险

感染应激时的高分解代谢可造成糖、脂肪、蛋白质等物质的大量消耗,对于重症、长期卧床、合并多种基础疾病的老年患者,应及时评估其全身营养状况,可使用营养风险筛查2002(NRS2002)评分量表进行营养风险筛查,根据个体化指标维持其基本营养需求^[3,6]。

2.3.2 纠正营养不良

老年患者易因病理应激或长期营养不良发生低蛋白血症,导致血浆白蛋白降低,对于血浆蛋白结合率大于80%的药物,游离药物浓度可能会明显增加,导致药物蓄积中毒。必要时可通过监测血药浓度来调整剂量,或换用血浆蛋白结合率低的药物,同时积极补充白蛋白,降低其对药物体内蓄积的影响。

2.3.3 维持肠道菌群

肠道不但参与营养物质分解及代谢过程,还含有体内最大的淋巴组织,因此维持肠道菌群平衡,在维持人体免疫系统稳态过程中具有重要作用。新冠肺炎治疗中,对于肠道功能较弱的老年患者,建议常规给予肠道微生态制剂,对于保护性免疫应答、预防继发细菌感染可发挥重要作用,同时还可缓解洛匹那韦/利托那韦等药物引起的腹泻、腹胀症状^[7]。

2.4 重视应激(相关)性疾病的预防

2.4.1 应激性溃疡

在应激性溃疡的风险评估中,多个指南将机械通气超过48h及凝血机制障碍、严重颅脑脊髓损伤、严重烧伤作为严重危险因素,符合1项即可使用药物预防;消化道出血史、多发性创伤、复杂手术、肾功能衰竭、灌注不足等推荐程度不同;合并使用糖皮质激素或非甾体抗炎药、ICU住院超过1周、大便隐血阳性等均为潜在

危险因素,符合2项以上即可使用药物预防;另外,高龄、禁食或肠外营养、心理应激状态等均为重要评估指标被提及。因此,对于存在高风险的新冠肺炎老年患者,推荐使用质子泵抑制剂(PPI)、H₂受体拮抗剂(H₂RA)、硫糖铝(1次/日)预防应激性溃疡,有条件者应及早启动肠内营养,及早停药,避免过度预防用药带来的不良影响^[8]。

2.4.2 静脉血栓事件

新冠肺炎的治疗期间,对于重症、长期卧床、合并凝血功能异常的老年患者,需及时评估静脉血栓栓塞(VTE)风险,如适用于住院患者的Padua评分、肿瘤患者的Caprini评分。对于存在VTE高危风险患者Padua ≥ 4 分或Caprini ≥ 3 分,在排除抗凝禁忌证的情况下,推荐使用低分子肝素制剂(皮下注射,1次/日)预防VTE。抗凝预防期间应监测血小板计数,警惕肝素诱导的血小板减少症发生;对于肾功能不全、肥胖等特殊患者,有条件的可测定凝血因子Xa,调整给药剂量^[9]。

2.4.3 应激性心理精神障碍

对于存在焦虑恐惧情绪的老年患者,除加强心理疏导外,必要时可短期给予抗抑郁药、抗焦虑药,以改善心理精神状态,有助于原发疾病的治疗^[10]。但大部分抗抑郁、抗焦虑药物均与洛匹那韦/利托那韦、甲泼尼龙等药物存在明显的相互作用,易导致前者药浓度升高,老年患者推荐唑吡坦(5~10 mg 睡前服用)或氟哌噻吨美利曲辛(1片/日,早晨口服)。此外,重症患者常用的苯二氮卓类镇静药物若咪达唑仑等与洛匹那韦/利托那韦合用,可导致前者血药浓度升高,出现过度镇静和呼吸抑制,故镇静剂量的确定需根据及时评估个体化。

3 结语

在新冠肺炎老年患者的药物治疗期间,药学监护应加强对血压、心率、血糖、凝血功能、水电解质、肝肾功能

等指标的监测和综合评估,及时给出药物治疗的调整建议,避免不合理药物联用,并开展个体化治疗药物监测,协助联用方案及药物剂量的确定。同时,还需及时评估老年患者的营养状态,加强营养支持,把握应激(相关性)疾病的预防用药指征。通过这些合理、有效的药学监护,可以有效提高新冠肺炎老年患者的临床治愈率。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版修正版)[EB/OL]. (2020-02-19) [2020-02-24]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhe ngewj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [2] 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会. 老年人多重用药安全管理专家共识[J]. 中国全科医学,2018,10,21(29):3533-3544.
- [3] 中国药学会. 冠状病毒 SARS-CoV-2 感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识(第二版)[EB/OL]. (2020-02-16) [2020-02-24]. <http://www.cpa.org.cn/?do=info&cid=75175>.
- [4] 张彦平. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(2):145.
- [5] 杨宝峰,陈建国. 药理学(第9版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:121.
- [6] 覃碧琼,徐品贤,覃金兰. 营养支持在老年重症患者中的现状研究及护理进展[J]. 中华灾害救援医学,2019,7(11):658-660.
- [7] 郑宝嘉,王 辉. 肠道菌群和流感病毒感染的相互作用[J]. 中国微生物学杂志,2019,31(1):108-111.
- [8] 胡巧织,边桂芝,占 美,等. 应激性溃疡预防指南的系统评价[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(6):471-475.
- [9] 《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》写作组. 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(4):345-352.
- [10] 中华医学会精神病学分会. 综合医院焦虑抑郁诊断和治疗的专家共识[J]. 中华医学杂志,2012,92(31):2174.

(收稿日期:2020-02-25)