

## • 老年人合理用药 •

# 老年感染性疾病的药物选择和药学监护

卜书红, 张健, 陈书艳, 潘志红

【关键词】 传染病; 老年人; 药学; 合理化

【中图分类号】 R978

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)02-03

老年人由于机体组织的衰老和生理功能的衰退, 抵抗能力越来越差, 常导致感染性疾病的发生。随着社会人口的老齡化, 老年感染性疾病在住院患者中所占比例越来越大, 如肺炎在65岁以上的老年人死亡原因中居首位<sup>[1]</sup>。随着抗菌药物的广泛使用, 其不合理应用所造成的过敏反应、毒性反应、二重感染及细菌耐药性的产生也越来越多。老年人不仅对药物的治疗反应下降, 而且药物引起的不良反应也比年轻人明显增多, 再加上基础疾病的伤害, 老年人合并疾病多、用药种类多是常见的现象。本文对老年感染性疾病治疗时的药物选择和药学监护进行了总结。

### 1 抗菌药物的合理使用和药学监护

#### 1.1 根据药代动力学原理合理使用抗菌药物

1.1.1 药物的吸收 老年人的消化道黏膜和肌肉萎缩, 使胃的蠕动及排空速度减慢; 同时胃肠道血流减少, 胃肠道吸收表面积和有吸收功能的细胞减少, 会影响口服药物的吸收<sup>[2]</sup>。由于老年人的胃壁细胞功能降低, 使基础和最大胃酸分泌量减少; 同时罹患多种疾病, 常需要联合使用抗酸剂, 使胃液的pH值升高, 从而影响药物(尤其是碱性药物)的解离和溶解, 从而影响药物在胃肠道的吸收。例如胃液酸度的降低可影响氨苄西林酯、头孢呋新酯、氟康唑、酮康唑、唑诺酮类药物的吸收。

1.1.2 药物的分布 影响老年人药物分布的原因主要是机体成分的变化和血浆蛋白的改变。老年人体液总量逐渐减少, 体内脂肪逐渐增加, 导致药物在脂肪组织中暂时蓄积<sup>[3]</sup>, 使药物作用持久加强, 故服用脂溶性药物时给药时间应延长, 如头孢呋辛酯、红霉素、呋喃妥因、伊曲康唑等。而水溶性药物易集中于中央室, 使分布容积减少, 导致血药浓度增高, 如

$\beta$ -内酰胺类、唑诺酮类、磺胺类药物, 老年人在服用时, 应适当减少剂量。老年人存在血浆白蛋白减少, 感染性疾病患者常合并营养不良, 更易发生低蛋白血症, 使用与血浆蛋白结合率高的药物时, 如氟唑西林、苯唑西林、克林霉素、头孢曲松、伊曲康唑等, 由于游离型药物增加, 药物作用增强, 甚至可出现毒性反应<sup>[4]</sup>, 故应注意适当减少剂量, 避免发生毒性反应。

1.1.3 药物的代谢 老年人肝脏结构和功能发生衰退, 肝微粒体药物氧化酶活性降低, 结果引起肝脏内抗菌药物的代谢减少, 药物清除缓慢, 半衰期延长, 毒副作用增加。因此, 老年患者尤其是有明确肝功能损害者, 应避免使用主要由肝脏代谢的药物, 如红霉素酯化物、利福平、异烟肼、两性霉素-B、酮康唑、四环素、磺胺类等; 对于同时经肝脏代谢和肾脏排泄的药物应慎用并减量使用, 如苯唑西林、哌拉西林、头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟、克林霉素、红霉素、甲硝唑等。

1.1.4 药物的排泄 老年人由于肾单位减少, 肾血流量减少, 肾小球滤过率下降, 肾小管分泌和重吸收功能减退, 使药物半衰期延长, 药物易在体内蓄积, 增加毒副反应。因此, 老年患者, 尤其是有明确肾功能损害者, 应避免使用对肾脏有毒性的药物, 如四环素类、多黏菌素、呋喃类; 慎用主要由肾脏代谢的药物, 如氨基糖甙类、万古霉素、两性霉素-B、氟胞嘧啶、SMZ-TMP, 应根据肾功能情况调整给药剂量和给药间期。有条件时, 应根据所测血药浓度水平制定合理的个体化给药方案。

#### 1.2 根据药效学特点合理使用抗菌药物

1.2.1 熟悉每种药物的抗菌作用特点 抗菌药物同类品种一般具有比较类似的抗菌谱和作用机制, 但同类抗菌药物的不同品种在很多方面还有较大的

作者单位: 200092 上海市, 上海交通大学医学院附属新华医院药剂科(卜书红, 张健); 老年科(陈书艳, 潘志红)

通讯作者: 潘志红, Tel: 021-65790000-7700, E-mail: luckypan158@yahoo.com.cn

差异。临床使用时应熟悉不同品种在抗菌谱、酶稳定性、不良反应、临床使用首选适应症等方面的差异,如使用抗 MRSA 抗菌药物时,应注意万古霉素、替考拉宁对肾功能的影响,利奈唑胺、夫西地酸对肝功能的影响;使用碳青霉烯类抗生素(亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、厄他培南)时,应注意不同品种对中枢神经系统不同程度的影响以及对铜绿假单胞菌的不同作用强度;使用氨基糖苷类抗生素(庆大霉素、奈替米星、阿米卡星、异帕米星)时,应注意各品种对肾毒性和钝化酶稳定性的差异;使用喹诺酮类药物(环丙沙星、氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星)时,应注意不同品种抗菌谱的差异,环丙沙星对铜绿假单胞菌作用最强,而莫西沙星对嗜麦芽寡单胞菌作用最强。

**1.2.2 多重耐药菌感染的抗菌药物选择** 老年患者往往病程较长,易发生多重耐药菌感染,药敏报告上仅提示 1~2 种药物敏感甚至全部耐药。此时,应正确解读药敏报告,不能简单地根据药敏结果,什么药物敏感就用什么药,全耐药时就认为无药可用。应结合所培养病原菌的特点,可选用某些对该病原菌有效却未列入药敏试验的药物,某些药物尽管药敏结果提示耐药,仍可选用。例如,对于泛耐药的鲍曼不动杆菌,可选用已提示耐药的头孢哌酮-舒巴坦,但需增加剂量,因对鲍曼不动杆菌有效的是其中的舒巴坦成分;对产超广谱  $\beta$ -内酰胺的革兰阴性菌,即使头孢三代药敏结果为敏感,也要避免使用。了解最新的药理论及各种耐药机制,如细菌的生物被膜理论、泵外排耐药机制等,对可能产生生物被膜的多重耐药铜绿假单胞菌可联合使用抗假单胞菌的抗菌药物和大环内酯类抗生素,后者有破坏生物被膜的作用。

**1.2.3 选用正确的联合用药方案** 不同品种或类别的抗菌药物在作用机制、抗菌谱、作用强度方面能互相补充或增强,可以联合使用,以增强疗效或减轻不良反应。常用的联合用药组合有: $\beta$ -内酰胺类抗生素+氨基糖苷类、 $\beta$ -内酰胺类抗生素+喹诺酮类、大环内酯类+氨基糖苷类。对某些特殊的耐药菌可采用特殊的联合用药方式,如对嗜麦芽寡单胞菌可使用磺胺类+ $\beta$ -内酰胺类抗生素或喹诺酮类。同类抗菌药物的不同品种一般不联用,夫西地酸因不属于糖肽类(两者作用机制不同),故可与糖肽类药物(如万古霉素)联用治疗 MRSA。应注意避免不恰当的联用方式,如碳青霉烯类本身已有抗厌氧菌

作用,在非严重厌氧菌感染患者,不需联用甲硝唑。

### 1.3 抗菌药物的给药途径

**1.3.1 及时从静脉改为口服给药** 老年感染性疾病患者由于口服吸收不稳定,肌肉注射吸收也减慢,急症患者往往采用静脉给药。在抗感染治疗有效、患者症状明显改善、实验室检查有明显下降趋势时,即使还未达到症状完全改善或指标完全正常,在有条件的情况下(患者可以口服),即可将静脉用药改为口服用药(即序贯治疗),以减少静脉用药带来的相对较大的安全性问题。并非所有的抗菌药物都适合采用序贯治疗,口服药物应该与静脉药物是同一种、或是具有类似抗菌作用的药物,如,可乐必妥静脉给药改为可乐必妥口服;三代头孢菌素静脉给药改为头孢克肟、头孢地尼口服;万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺静脉给药改为夫西地酸口服等。

**1.3.2 通过胃管给药** 高龄老人由于脑功能的衰退,吞咽功能易出现障碍,有时需将较大的片剂磨碎后服用。如果通过胃管给药,也需将药片磨碎或将胶囊中颗粒倒出后再给药,但需注意,缓释制剂不能磨碎。否则会改变药物的释放速度。如需进行胃管给药,应使用其相应的速释剂型。有些老人由于吞咽困难,喜欢把胶囊药物打开,倒出其中的药物颗粒或粉末服用。应注意某些胶囊制剂虽然可以打开服用,但不得咀嚼药物颗粒。

**1.3.3 静脉输液的配伍** 静脉药物配置时应选用正确或合适的溶媒,否则会影响药物的治疗效果或引起不良后果。青霉素、阿莫西林-克拉维酸钾在葡萄糖偏酸性的溶液中易发生分解变质,应使用生理盐水;甲磺酸培氟沙星在电解质溶液中不稳定,应使用葡萄糖输液;美洛西林钠、阿洛西林钠在常用剂量时本身含钠盐量较大,故宜使用葡萄糖输液。

### 1.4 制定抗菌药物治疗监测指标

**1.4.1 肝功能** 青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、喹诺酮类、四环素类药物部分或全部由肝脏代谢,需监测患者肝功能,如检测谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平,及时发现药物对肝功能的损害,并注意肝功能损害对药物代谢的影响,必要时调整药物剂量。

**1.4.2 肾功能** 青霉素类、头孢菌素类、喹诺酮类、氨基糖苷类、四环素类、磺胺类、两性霉素 B 均大部分从肾脏排泄或有不同程度的肾毒性,需监测患者肾功能,如查血肌酐、尿素氮值,必要时做 24 h 尿肌酐测定,计算内生肌酐清除率。对于氨基糖苷类和两性霉素 B 这些肾毒性大的药物,还需查血药浓度

和尿常规,尽早发现肾功能损害,并注意肾功能损害对药物排泄的影响,必要时调整药物剂量。

1.4.3 耳毒性 氨基糖苷类和两性霉素 B 有可能造成内耳结构性损伤(如合用其他耳毒性药物如水杨酸类、利尿剂会加重此种损伤),导致短暂或永久性听力丧失,对原有听力障碍的老年患者应避免使用此类药物。如确需使用,应及时关注患者耳鸣、耳胀、眩晕等耳毒性征兆。

1.4.4 精神异常 喹诺酮类药物可引起神经系统紊乱和精神异常,该类药脂溶性高,能通过血脑屏障进入大脑组织,可抑制  $\gamma$ -氨基丁酸与受体结合,从而提高中枢神经系统的兴奋性。临床药师应关注患者是否出现头痛、眩晕、耳鸣、听力下降、视力下降、烦躁、抽搐及癫痫发作等精神症状,如有此现象,应及时停药。

## 2 合并基础疾病治疗时的药学监护

70%~90%老年患者常有一种或多种基础疾病存在,如冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺病等,所以在治疗感染性疾病的同时应积极治疗基础疾病。治疗以综合治疗为主,双管齐下,并实施药学监护。

2.1 合并冠心病 使用心血管系统药物时,除了要监测血压、注意与其他药物或食物的相互作用、关注恶心呕吐、头晕、头痛等常见不良反应外,使用钙离子拮抗剂者还应注意消化不良、便秘等胃肠道反应;使用  $\beta$ -受体阻滞剂者应防止发生支气管痉挛,监测血糖水平;使用血管紧张素转化酶抑制剂时应关注肾功能,并注意是否出现电解质紊乱(血钾升高)、腹泻、皮疹、咳嗽等症状;使用利尿剂时应关注肾功能、水电解质平衡和血糖水平;使用胺碘酮者应经常做心电图及时发现 Q-T 间期延长,并防止出现甲状腺功能减退和视觉障碍;使用地高辛者应关注肝肾功能,注意是否出现食欲减退、视觉障碍和意识障碍。

2.2 合并糖尿病 使用口服降糖药时,除了关注药物与食物的相互作用,监测血糖、肝肾功能外,还应关注患者的体液平衡(如胰岛素增敏剂可引起水肿)、低血糖症状(头晕、出汗、心悸、体虚)、体重(磺酰脲类可引起体重增加,双胍类可引起体重减轻),并观察皮疹等过敏现象(应注意对磺胺类药物过敏的患者对磺酰脲类降糖药也会过敏)。晚期糖尿病患者易患感染,应关注患者有无感染的征兆。

2.3 合并慢性阻塞性肺病 使用沙丁胺醇类拟交感药物应注意其对交感系统的兴奋作用,观察是否

出现心律失常、心动过速、血压升高以及神经系统症状;使用茶碱类、异丙托溴胺也应注意其心脏和神经系统的不良反应。茶碱类还应做血药浓度监测。全身使用糖皮质激素时应防止出现肾上腺皮质功能抑制和鹅口疮,定期监测血糖、电解质水平,注意其使用疗程、给药时间与撤药时间

2.4 合并营养低下 老年感染性疾病患者由于高龄及炎症的影响,肝脏的蛋白合成能力有所减退,所以普遍会存在不同程度的营养低下状况,容易出现营养不良,应及早纠正。营养的补充有经口摄入、管饲、静脉输入 3 种方式,选择肠内营养制剂时,血糖高的患者可选用低糖类的营养制剂,乳糖不耐受的患者可选用低乳糖的营养制剂,机械通气患者可选用低糖类营养制剂,不要以糖类作为主要的能量来源,以免产生大量的  $\text{CO}_2$ 、消耗大量的氧气而增加肺通气负荷<sup>[5]</sup>。老年患者本身胃排空速度减慢,选择膳食纤维多的营养制剂时由于进一步减慢了胃排空速度,使食物在小肠的转运时间延长<sup>[6]</sup>,同时增加了其他口服药物在胃肠道的滞留时间,增加了药物的吸收,易引起药物毒性反应。长期使用全静脉营养制剂,由于脂肪分解过多而导致肝脏受损,应监测肝功能。另外,长期营养不良的患者,给予营养物质时应谨防发生再喂养综合征,出现以低磷血症为特征的电解质代谢紊乱及由此产生的一系列症状,如水肿、呼吸困难甚至致死性心力衰竭,故应及时监测电解质特别是血磷水平。

### 【参考文献】

- [1] 李领香,李杰茹.老年肺炎的防治[J].白求恩医学院学报,2007,5(4):242-244.
- [2] 李加.抗菌药物在老年病人中的合理应用[J].西南军医,2008,10(1):113-115.
- [3] 张鹏.老年人群的用药特点[J].内科理论与实践,2007,2(5):364-366.
- [4] 屈统友.老年人药代动力学特征与合理用药[J].实用药物与临床,2006,9(4):248-249.
- [5] 姚魁武,李建生,马利军,等.老年肺炎患者营养状况探讨[J].北京中医药大学学报,2003,26(4):72.
- [6] 杨勤兵,林江涛.稳定期慢性阻塞性肺疾病和肺心病患者营养状况分析[J].中国临床营养杂志,2003,1(2):85-87.

(收稿日期:2010-03-05;修回日期:2010-03-20)