

新型冠状病毒肺炎合并脑卒中患者的合理用药与药学监护

陈俊^{1,2}, 张贝^{1,3}, 曾芳¹, 张玉¹, 刘易慧^{1*}

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 药剂科, 湖北 武汉 430022

2. 武汉市第三医院 药剂科, 湖北 武汉 430060

3. 湖北省天门市第一人民医院 药剂科, 湖北 天门 431700

摘要: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者尤其危重症患者, 疾病后常伴有D-二聚体升高, 易诱发或者加重缺血性脑卒中的发生。而两种疾病在病史初期均存在头痛、呕吐、发热、呼吸急促等相似症状, 容易造成误诊、漏诊, 且相互影响, 导致病程延长。针对COVID-19患者, 需积极尽早采取抗病毒治疗, 合并脑卒中的患者, 需密切监测D-二聚体的指标变化, 根据其指标给予患者适宜的抗栓治疗, 一旦D-二聚体升高, 建议立即启动抗凝措施, 同时需控制患者血压血脂等高危因素。结合脑卒中相关用药研究, 探讨COVID-19合并脑卒中这类高危人群的合理用药策略与药学监护, 为此类患者提供合理用药参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19); 脑卒中; 抗病毒治疗; 抗血栓治疗; 药物相互作用; 药学监护; D-二聚体

中图分类号: R978.7, R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)12-2557-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.038

Rational use of drug and pharmaceutical care in patients with coronavirus disease 2019 combined with stroke

CHEN Jun^{1,2}, ZHANG Bei^{1,3}, ZENG Fang¹, ZHANG Yu¹, LIU Yihui¹

1. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

2. Department of Pharmacy, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, China

3. Department of Pharmacy, Tianmen First People's Hospital, Tianmen 431700, China

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients are particularly critically ill, often accompanied by D-dimer elevation, easy to induce or aggravate the occurrence of ischemic stroke. Both diseases have similar symptoms such as headache, vomiting, fever and shortness of breath in the early stages of their medical history, which can easily lead to misdiagnosis, missed diagnosis, and mutual influence, resulting in prolonged course of illness. For patients with COVID-19, anti-venom treatment should be actively taken as soon as possible, combined with stroke patients, the indicator change of D-dimer should be closely monitored, according to its indicators to give patients appropriate anti-thrombosis treatment, once the D-dimer rises, it is recommended to start anticoagulant immediately, while controlling the patient's blood pressure lipids and other high-risk factors. In this paper, combined with the research on stroke-related drug use, this paper discusses the rational drug use strategy and pharmacological care of high-risk groups such as COVID-19 combined with stroke, and provides reasonable drug use reference for such patients.

Key words: coronavirus disease 2019 (COVID-19); stroke; antiviral therapy; anti-embolism treatment; drug interactions; pharmacological care; D-dimer

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)已经席卷到全球。COVID-19造成的急性病毒性肺炎累及的主要器官为肺,同时还

会累及神经系统、消化系统、泌尿系统、血液系统等多个系统^[1]。COVID-19感染对象涉及各个年龄层,年轻人免疫力较好,感染后症状较轻,而特殊人群,

收稿日期: 2020-06-05

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC0909904)

第一作者: 陈俊(1985—),女,初级药师,本科,主要从事临床药学及相关研究。Tel: (027)68894884 E-mail: 232287208@qq.com

*通信作者: 刘易慧,女,主管药师,博士,主要从事临床药学及相关研究。Tel: (027)85726073 E-mail: kfkaliu@163.com

如老年人、肥胖人士、孕妇、儿童及婴幼儿、尤其是合并基础疾病的患者,他们免疫力低下,相对抵抗力弱,更容易被感染,绝大多数重症及危重症患者属于此类人群^[2]。COVID-19合并症中最常见的基础疾病包括冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺病、脑卒中等。Chen等^[3]对99例COVID-19患者临床特征进行了分析,发现与中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)类似,约50名(占51%)患有慢性基础疾病,包括心脑血管疾病、内分泌系统疾病、消化系统疾病、呼吸系统疾病、恶性肿瘤和神经系统疾病,这些基础疾病削弱了患者的免疫系统。此外,在合并患有慢性疾病患者中,神经系统疾病患者占1%。

脑卒中是一种突然起病的脑血液循环障碍性疾病,因各种诱发因素引起脑内动脉狭窄,闭塞或破裂,从而造成急性脑血液循环障碍,其具有高发病率、高致残率及高致死率的特点。全世界1/6的人会发生卒中,在全球3 000万卒中病人中,中国约占1/3,中国每年新发脑卒中患者接近300万人,并以每年近9%的速率上升,其中70%~80%的脑卒中患者因为残疾不能独立生活,已成为中国人口死亡和致残因素第一位^[4]。脑卒中患者多数存在高血压症状,且SARS-CoV-2与血管紧张素转化酶2(ACE2)受体结合,部分COVID-19患者合并有高血压症状后,可能会出现血压异常升高,增加脑出血的风险,需要结合COVID-19的抗病毒治疗给予合理的降压用药。另外COVID-19的危重症患者也常合并血小板的重度减少和D-二聚体升高,此类患者更易出现急性脑血管事件,根据卒中二级预防建议给予合理的抗凝治疗^[5]。SARS-CoV-2对脑卒中患者远期的认知和神经功能方面也存在损伤。所以一旦确诊为COVID-19合并脑卒中的患者,需要采取更为积极的治疗,同时又必须对两类疾病药物相互作用进行有效的监护。

1 抗病毒药物的合理使用

目前针对COVID-19的治疗仍然没有明确的特效药物治疗方案,但是根据中国卫生健康委员会制定的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(第七版修订版)》^[2]推荐可在临床试用的药物主要还是以抗病毒为主,包括 α -干扰素(IFN- α)、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔。

因COVID-19疫情肆虐,有很多脑卒中合并感染SARS-CoV-2的患者,临床药师更应关注此类患者的用药安全,现将两类疾病常用相关治疗药物和

药学监护要点进行分析探讨。

1.1 干扰素

当机体检测到病毒感染时会诱导I型干扰素产生,并促进干扰素刺激基因(ISG)的表达,而ISG则通过多种机制来诱导抗病毒状态^[6]。对于COVID-19患者,指南推荐^[2]可试用IFN- α 为成人每次 5×10^7 IU或相当剂量,加入灭菌注射用水2 mL,2次/d雾化吸入。

干扰素主要通过肝、肾代谢,但研究发现IFN- α 雾化吸入大部分在肺中分解代谢,且当成人吸入 6×10^8 IU或更高的剂量的IFN- α 后,才能在部分患者血液中检测出IFN- α 。因此肝肾功能不全的患者在使用时相对于全身给药,雾化给药时IFN- α 剂量小、不良反应可能会减小,但治疗期间仍然需要进行不良反应监测。

干扰素在使用时可能会导致凝血障碍,甚至会出现缺血性和出血性脑血管事件,虽发生率并不高,但仍要谨慎用药^[5]。另因脑卒中患者易并发抑郁症等精神疾患,如其精神疾病严重者,不建议使用干扰素。

1.2 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦是1种人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂,可选择性抑制病毒蛋白外壳的形成,从而阻止未成熟病毒颗粒向成熟的感染性病毒颗粒的转化,常用规格为200 mg:50 mg/粒(每片含洛匹那韦200 mg,利托那韦50 mg),推荐用法为成人2粒/次,2次/d,疗程不超过10 d^[2]。

洛匹那韦经肝脏代谢,主要通过细胞色素P450(CYP)3A同工酶代谢,利托那韦主要通过CYP3A和CYP2D6代谢,可在尿液和粪便中检测到代谢物。洛匹那韦和利托那韦经肾脏的清除率极低(<10%),因此肾功能不全者不会发生血药浓度升高。但对于患有基础性肝病(包括乙型肝炎和丙型肝炎)或转氨酶升高者,应监测其肝功能;对于心功能不全患者,与可能延长PR间隔的其他药物联用时,需慎用^[7]。

洛匹那韦/利托那韦联合IFN- α 治疗COVID-19,可以加快患者肺部炎症改善,增高患者体内免疫细胞(淋巴细胞、CD4细胞和CD8细胞计数)水平^[8]。

1.3 利巴韦林

利巴韦林进入被病毒感染的细胞后竞争性结合病毒RNA聚合酶,从而抑制病毒复制。成人剂量500 mg/次,2~3次/d静脉输注,疗程不超过10 d^[2]。

临床上用于抗病毒治疗,利巴韦林的使用比较广泛,但并未显著降低 MERS-CoV 和 SARS 病毒(SARS-CoV)感染患者病死率,在症状发生后及早使用或许会获益,首发症状出现1周后才使用可能就不会有显著疗效。而大剂量应用可能会带来更多的药品不良反应事件^[9]。因此推测利巴韦林对于 COVID-19 作用也是有限的。

建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用,但接受利巴韦林和 IFN- α 联合治疗患者曾报告出现牙病和牙周病。此外,在利巴韦林和 IFN- α 长期联合治疗期间,对牙齿和口腔黏膜有损伤的作用。患者服药期间应每日彻底刷牙1次,定期检查牙齿。此外,有些患者可出现呕吐症状,应告知患者呕吐后需要彻底漱口。

1.4 磷酸氯喹

磷酸氯喹可抑制病毒进入细胞后的脱外壳、包膜蛋白糖基化和出芽过程,从而抑制病毒复制。磷酸氯喹用于18~65岁成人,推荐剂量为:体质量大于50 kg者,500 mg/次,2次/d,疗程7 d;体质量小于50 kg者,第1、2天500 mg/次,2次/d,第3~7天500 mg/次,1次/d,其用量必须严格控制,避免过量造成急性中毒,发生致死性危害^[2]。

磷酸氯喹在治疗 COVID-19 中的不良反应总发生率为65.62%,发生率较高应加强监测,磷酸氯喹产生的不良反应程度一般,在可控范围,停药或干预后大部分能恢复^[10]。

因氯喹主要通过肝药酶 CYP2C8、CYP3A4 和 CYP2D6 进行代谢转化,利托那韦可抑制 CYP2C8、CYP3A4 和 CYP2D6,导致氯喹浓度升高,存在增加氯喹毒性的可能,且洛匹那韦/利托那韦本身即可致肝损伤,故不建议合用。利巴韦林和氯喹均可致肝损伤、心肌损伤、贫血及引起脑脊液蓄积,联用可能导致相关不良反应风险增加,避免联用。且氯喹、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林对于耳神经有不同程度的损害,同样建议避免联用^[10]。

另有文献报道 COVID-19 患者经阿比多尔治疗后体温、呼吸道症状、咽拭子核酸、肺部炎症未好转者给予磷酸氯喹治疗均取得明显临床疗效^[11]。

1.5 阿比多尔

阿比多尔与病毒表面血清蛋白颗粒结合,抑制其与细胞表面受体融合,从而阻止病毒感染细胞。与其他药物暂无明显的相互作用。推荐用法成人200 mg,3次/d,疗程不超过10 d^[2]。

但值得注意和思考的问题是虽然阿比多尔目

前用于治疗 COVID-19 安全性较高,疗效也得到初步证实^[12],但是关于 SARS-CoV-2 结构的文献里尚无证据证明 SARS-CoV-2 含有血凝素,所以此药暂时未得到更多充分的临床证据而被推荐。需要考虑阿比多尔是否通过其他机制来抑制 SARS-CoV-2。

2 脑卒中的综合管理

卒中患者通过 CT 检查来辨别是出血性脑卒中还是缺血性脑卒中,进而采取不同的药物治疗。两种类型的患者都需要进行保护神经系统、降颅压治疗,但出血性脑卒中患者注意避免使用活血、溶栓、抗血小板的药物,而缺血性脑卒中患者则应使用活血、溶栓和抗栓的药物。

脑卒中按照一级预防、急性期、二级预防进行全程规范化管理治疗,一级预防针对存在家族史阳性、高血压、高血脂等高危因素进行有效防治;一旦发生脑卒中,根据急性期处理方案,选择急诊溶栓、抗栓治疗、神经保护及预防并发症治疗;度过恢复期和康复期后,启动二级预防,采取抗栓、稳定斑块、控制血压等治疗手段^[16-17]。

2.1 血压控制

高血压是脑卒中极为重要的独立危险因素,超过60%的脑卒中患者有高血压病史。部分需控制血压的脑卒中患者合并 SARS-CoV-2 感染时,可能会出现血压异常升高,增加脑出血风险。而合并 COVID-19 病死率是无高血压者的2~3倍,很可能与高血压患者长期服用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)降压药有关,此类药物在抑制 ACEI 及血管紧张素1型受体(AT1)的同时,使 ACE2 表达反射性增加,促进了 SARS-CoV-2 与呼吸道上皮细胞 ACE2 的结合,帮助其在机体内入侵和增殖,与未服用 ACEI/ARB 者相比,易诱发更为剧烈的免疫-炎症反应^[14]。

研究表明 ACEI 和 ARB 类降压药物可能会使 ACE2 受体表达增高^[23],尽管此研究尚存在争议,目前是否有确切影响尚无定论。综上,建议需控制血压的 COVID-19 合并脑卒中患者,停止使用 ACEI 和 ARB 类降压药,改为钙离子通道阻滞剂(CCB)、利尿剂类。

2.2 血脂管理

相关指南^[15]推荐在缺血性脑卒中的二级预防治疗中,他汀类药物疗效确切,安全性和耐受性良好。发生脑卒中时开始他汀类药物治疗是合理的。由于我国临床中多数医生倾向于对急性缺血性脑血管疾病患者早期给予他汀类药物治疗,这条新的

推荐也符合我国目前的临床实践^[13]。

研究表明当低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)下降≥50%或LDL-C≤1.8 mmol/L时,采用他汀类药物调节血脂对于脑卒中事件发生的风险控制更为有效^[13,16]。同时建议对于LDL-C≥2.6 mmol/L的非心源性缺血性卒中或由颅内大动脉粥样硬化性狭窄(狭窄率70%~99%)导致的缺血性卒中推荐高强度他汀类药物治疗。

2.3 抗凝管理

近20%的COVID-19患者会出现凝血功能异常,甚至出现猝死,COVID-19合并脑卒中患者,患者大多存在D-二聚体增高现象,同时发生静脉血栓栓塞症(VTE)的风险极高^[17]。对于脑卒中急性期存在活动性出血患者,建议禁用任何抗凝治疗。但是静脉窦血栓合并出血转化除外,该病是由于血液高凝状态导致颅内静脉窦血栓引发出血,此时需对血栓事件进行干预,建议采用小剂量抗凝,预防出血加重。

COVID-19合并脑卒中患者需监测D-二聚体,如果D-二聚体增高,脑卒中事件可能是由于高凝状态导致的栓塞事件,建议优选抗凝治疗。另外,因考虑到许多患者的凝血功能都会发生改变,一旦D-二聚体增高,即便没发生脑卒中事件,也推荐尽早启动抗凝治疗,可选择的抗凝药包括的华法林、利伐沙班、达比加群、普通肝素、低分子肝素(LMWH)等^[17]。

对于重型和危重型COVID-19患者需要预防VTE,一般推荐首选LMWH皮下注射进行预防,适用于多数患者预防用量为100 U/kg、1次/d,治疗用量可调整至100 U/kg、1次/12 h。肾功能在正常范围内的老年患者,无需调整用量;针对严重肾功能不全(肌酐清除率<30 mL/min)患者,推荐使用常规剂量的50%^[18]。目前循证医学证明LMWH半衰期较长,具有良好的抗因子Xa活性,不良反应小,且不易引发出血,自发性出血概率较低,脑出血的可能性更低^[19]。

不过对于合并脑卒中患者,尤其是年龄>60岁的女性,出血风险会相应增加,同时考虑脑卒中患者会采用抗血小板进行治疗,此时联用LMWH仍会增加出血风险,需要在使用期间监测血小板计数和凝血功能(主要监测APTT及ACT),可进一步降低出血的风险。有文献也指出LMWH联合氯吡格雷治疗相对安全,但联合阿司匹林时却需要密切监测出血性指标^[20]。

2.4 抗血小板药物治疗

COVID-19合并脑卒中患者,需监测D-二聚体,如果D-二聚体水平正常,考虑因动脉粥样硬化、血管狭窄导致的缺血性脑卒中,推荐抗血小板治疗。常用的抗血小板药物包括阿司匹林,硫酸氢氯吡格雷等。

我国《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[17]推荐对于接受静脉溶栓治疗的患者,在发病24 h后po阿司匹林150~300 mg/d,急性期后po预防剂量50~300 mg/d,而对于合并其他疾病的患者,在充分评估获益高于风险的情况下,可考虑发病24 h内po阿司匹林。对于未接受静脉溶栓治疗的轻型缺血性卒中患者,推荐发病24 h内联合应用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗并维持治疗21 d。

对于出血性卒中患者,建议暂停抗血小板治疗。如果非常少量的出血,评估后具有再发脑梗死高风险的,可以适当小剂量使用抗血小板治疗。其他情况建议在脑出血发病后10 d或数周内重新开始启用阿司匹林单药治疗(具体启动时间仍没有明确建议)。

对抗血小板相关症状性出血转化,必要时可静脉输注血小板。值得注意的是静脉输注血小板可能对阿司匹林引起的出血更有效,而对氯吡格雷效果不明显^[21]。如果合并COVID-19患者不输注血小板治疗,会增加肺损伤的可能。

2.5 溶栓治疗

溶栓治疗是脑卒中急性期最重要的一个环节,药物溶栓包括重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)、尿激酶和替奈普酶。rt-PA和尿激酶是我国目前使用的主要溶栓药,现认为有效挽救半暗带组织时间窗为4.5 h内或6 h内。无论患者的年龄和脑卒中严重程度如何,选择rt-PA在3 h内进行静脉溶栓的获益是明确的。根据2018年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[13]符合标准的轻型卒中发病患者在3~4.5 h时间窗内的使用rt-PA静脉溶栓治疗也是合理的,能明显改善急性缺血性脑卒中的愈后。

在2013年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中明确指出使用rt-PA治疗的24 h内限制抗栓治疗,重点在于控制血压。但2018年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中取消了禁止在使用rt-PA溶栓后24 h内使用抗血小板药物的建议,虽并未得到尽早使用抗栓药物的明显获益的证据支持,但可依据病情情况评估后决定是否在使用rt-PA溶栓24 h内尽早启动抗栓治疗,以获得最大收益。同时有研究^[22]

初步证实 rt-PA 静脉溶栓后早期应用替罗非班可能安全有效。另外若必须使用肝素,建议剂量不得超过 10 000 U,并经皮下注射给药。

3 药物的相互作用

COVID-19 的危重症患者常合并血小板的重度减少,这些也可能是此类患者易出现急性脑血管事件的高危因素。对于 COVID-19 合并脑卒中患者,应密切关注抗病毒药物与脑卒中相关治疗药物之间的相互作用。

3.1 干扰素与相关药物的相互作用

目前干扰素与降脂、降压和抗血小板药物之间的相互作用并未有明确建议,但是在用于患有高血压和高三酰甘油血症的患者时,需监测血压和血脂,在治疗期间如发生严重或持续高血压或高三酰甘油血症时应停用^[3]。

与抗凝药物之间的相互作用方面,虽然干扰素本身不会直接影响凝血系统,但它能抑制肝脏微粒体酶对药物的代谢,双香豆素活性的增强是干扰素降低了药物代谢的结果^[24],所以建议避免与华法林合用,会增强其降凝血酶原作用,如须合用需更密切监测国际标准化比值(INR),谨防出血事件。

3.2 洛匹那韦/利托那韦与相关药物的相互作用

洛匹那韦/利托那韦是肝脏 P450 同工酶 CYP3A 的抑制剂,与主要经 CYP3A 代谢的药物合用,可能导致与本品合用药物^[25]的血浆浓度升高,从而增加或延长其治疗效果和不良反应。所以该药与许多脑卒中治疗药物易发生相互作用,见表 1。

有证据明确指出其与洛伐他汀和辛伐他汀联用时会导致两种他汀血浆浓度升高,会增加肌病的风险,包括横纹肌溶解症。若需要使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂,推荐使用普伐他汀,因其不经过 P450 酶代谢。

3.3 利巴韦林和氯喹与相关药物的相互作用

利巴韦林和氯喹除了规避与抗病毒药物之间的相互作用,与脑卒中相关药物并没有明显的相互作用。但二者用于脑卒中患者,可能会加重头痛^[27]、头晕、感觉减退、遗忘、嗜睡等神经系统症状以及紧张、焦虑、抑郁等精神性症状^[26]。建议 COVID-19 合并脑卒中患者在使用该药时应常规进行心电图监测,并且注意患者视力、神经系统症状的改变。

另外氯喹明显抑制肝脏中维生素 K 相关性凝血因子的合成,与抗凝血药产生相加或协同作用,可能引发出血,合用应监测 INR,相应调整剂量。

4 食物对药物的影响

合理膳食是营养良好的基础,也是抵抗疾病、降低心理压力,保持生活、工作能力的生理基础,合理膳食可减少因膳食摄入不当致营养代谢紊乱甚至基础疾病进一步发展的风险,提高人群对 SARS-CoV-2 的抵抗力,降低感染的风险,尤其是合并基础疾病的 COVID-19 患者。

脑卒中患者饮食需要限制膳食中的盐含量、多食新鲜水果蔬菜、避免过量饮酒,清淡饮食,忌吃油腻厚重食物。

表 1 洛匹那韦/利托那韦(A)与脑卒中治疗药(B)相互作用的分析

Table 1 Analysis of drug interactions between Lopinavir/Litonavir (A) and stroke therapy drugs (B)

药品类别	脑卒中常用药(B)	与洛匹那韦/利托那韦(A)的相互作用	用药建议
抗血小板药	氯吡格雷	B 活性代谢产物减少,效果降低	合用需密切监测凝血指征
	替格瑞洛	B 暴露增加,出血风险增大	合用需密切监测凝血指征
抗凝药	华法林	合用可使 B 代谢增加,降低 B 的血药浓度,从而减弱其药效	必要时合用,需监测华法林的疗效,并可能需经常调整其剂量
	利伐沙班	A 对 CYP3A4 和 P-gp 有抑制作用,从而降低 B 经两者的代谢消除,增加其血药浓度以及出血风险	需要使用抗凝药物治疗的患者,不推荐使用利伐沙班
	达比加群	B 暴露增加,出血风险增大	合用需密切监测凝血指征
降脂药	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀	B 血药浓度增加,可能是抑制了转运蛋白,从而导致 B 药暴露增加,严重肌病如横纹肌溶解风险增高	合用需谨慎,必须联用时建议降低用药剂量
	辛伐他汀、洛伐他汀	A 为强 CYP3A4 抑制剂,可抑制 B 经 CYP3A4 代谢,可使 B 的生物利用度和毒性增强,发生肌病或横纹肌溶解的风险增加	因 B 药对 CYP3A4 比较敏感,发生严重不良反应风险较其他更大,故禁止同 B 药合用
	硝苯地平、非洛地平、氨氯地平、尼卡地平	A 可抑制 B 经 CYP3A4 代谢,使 B 血药浓度增加,药理作用增强,可能产生低血压及心律失常等不良反应	需谨慎合用,必要时减少 B 的剂量,并加强临床监测

COVID-19 患者尽量保证每天摄入高蛋白类食物,包括鱼、肉、蛋、奶、豆类和坚果,吃新鲜蔬菜和水果,所有饮食建议在平时的基础上加量,多饮水,每天不少于 1 500 mL。对于饮食不足、老人及慢性消耗性基础疾病患者,建议增加口服营养补充(指用工业化的产品配置全营养的营养剂),每天额外补充不少于 2 090 kJ。

结合两类疾病饮食的特点,在保证充足的营养

摄入同时,还是要以低脂、低胆固醇、低盐为主,多饮水,病重或者合并基础疾病患者建议额外增加营养补充。

在注意膳食合理的同时,也需要关注食物与相关治疗药物之间的相互作用,尤其是果汁类和含酒精类食物,可能对某些药物药效产生较大影响,甚至带来严重伤害。与葡萄柚汁、酒精相互影响的药品见表 2、3。

表 2 与葡萄柚汁相互影响的药品
Table 2 Drugs interact with grapefruit juice

药品类别	药品名称(B)	与葡萄柚汁的相互作用	用药建议
抗病毒药	洛匹那韦/利托那韦	可抑制肝细胞CYP3A4同工酶,可增强B的生物利用度	如果不能避免合用,应密切加强监测,并酌情调整B的剂量
调脂药	阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀	可能升高B的口服生物利用度,增强药理作用,可能出现骨骼肌毒性反应(如肌痛和横纹肌溶解)。葡萄柚汁可抑制肝前(肠道)CYP3A4同工酶,可能减少B的代谢清除	如需合用,至少服用B药前1 h或服用后2 h再饮用葡萄柚汁 瑞舒伐他汀很少通过CYP3A4代谢,影响相对较少,但同样建议间隔服用
降压药	硝苯地平、非洛地平、尼卡地平	对于口服制剂,不同程度地抑制肠壁CYP3A4,不同程度地改变B吸收,使B生物利用度增加,药理作用可能增强	食物可能使常规胶囊剂达峰时间延长,但不改变总的生物利用度,同服需错开时间 建议餐前服用,餐后易降低其血药浓度

表 3 与酒精相互影响的药品
Table 3 Drugs interact with alcohol

药品类别	药品名称(B)	与酒精的相互作用	用药建议
抗病毒药	磷酸氯喹	可加重B的不良反应	用药期间避免饮酒
降压药	硝苯地平、非洛地平、依那普利、雷米普利	可能抑制B在肝脏中代谢,升高血浆浓度 会增加酒精的作用	尽量避免同时服用,还能增加血压下降的不良反应 不良反应比较严重,不推荐同服
抗凝药	华法林	降低B药的降凝血酶原作用	合用须密切监测INR值的变化

此外,常用的华法林、培哚普利/卡托普利、依那普利也需要关注其与某些食物的相互影响。华法林与甘蓝(花菜)、菠菜等合用须密切监测INR值的变化,因大剂量含维生素K的食物可能会竞争性抑制抗凝血药在终末器官细胞受体的结合,降低抗凝血药的降凝血酶原作用。培哚普利/卡托普利需饭前1 h和饭后2 h服用ACEI,有利于机体的吸收,随餐服用,可能会降低口服生物利用度。依那普利与高盐饮食可减弱其疗效,不推荐同服;使用含钾代用食盐(尤其是肾功能不全的患者),会引起其血清钾升高,需谨慎,并频繁监测血清钾,慎用。

5 讨论

COVID-19 患者一旦合并卒中更容易重症化,其病死率将明显增加,给患者、家庭和社会造成严重的负担。COVID-19 患者中,中老年人占大多数,

尤其是危重症患者,其常见临床特征包括D-二聚体的异常增高,再加上卧床制动,极易发生栓塞性血管事件,如患者平素有脑缺血病史,或同时合并脑卒中,很可能会引发急性缺血性卒中。针对脑卒中合并COVID-19患者,需及时监测凝血功能,其中D-二聚体最为关键,若患者D-二聚体正常,则推荐抗血小板治疗;若D-二聚体高于正常值,则建议立即启动抗凝治疗,推荐首选LMWH进行预防,对于严重肾功能衰竭者(肌酐清除率<30 mL/min),则建议选用普通肝素。但使用肝素类药物可能会引起肝素诱导的血小板减少症(HIT),对于合并血小板减少或应用肝素期间怀疑或确诊HIT的患者,可考虑选用阿加曲班抗凝,该药也有助于改善脑卒中患者的神经功能。

脑卒中患者常合并高血压,且血压越高、发生

脑卒中风险越大,因此在脑出血发病后控制血压的措施应该立即开始,长期血压控制目标值为 $<130/80$ mmHg(1 mmHg= 0.133 kPa),考虑ACEI和ARB类降压药物可能会使ACE2受体表达增高,为避免加重COVID-19合并脑卒中患者的血压控制情况,建议选用CCB或利尿剂。

抗病毒药目前原则上倾向于尽早启用,及时有效的抗病毒治疗有可能改善COVID-19的预后^[28],而对于病情发展快速、重型和危重症患者则需给予适当的免疫或糖皮质激素治疗。治疗的同时需要注意药物的不良反应、禁忌症以及与其他药物的相互作用等。为了最大程度减少病毒复制,不建议同时应用3种及以上抗病毒药物,不推荐单独使用洛匹那韦/利托那韦和利巴韦林,不推荐使用羟氯喹或联合使用阿奇霉素^[2]。

除上述药物,《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(第七版修订版)》^[2]还推荐了8种中成药注射剂,其中喜炎平注射液仅用于COVID-19重症患者;参附注射液、生脉注射液、参麦注射液用于危重症患者;血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液可用于重症及危重症患者。作为临床药师需要注意的是,血必净注射液中的主要成分丹参、当归可能增强华法林抗凝疗效;而参附、生脉及参麦注射液的主要成分红参,其为人参制品,可能减弱华法林的抗凝疗效。

还有研究认为普通型COVID-19患者建议应用维生素C以有效降低重症患者死亡率^[29],避免进展成重症型。COVID-19康复期建议口服常规剂量维生素C和阿司匹林肠溶片2~4周,可减轻肺部纤维化后遗症。

在COVID-19合并脑卒中治疗过程中,存在加重原有疾病、发生药物和食物相互作用及出现药物不良反应等风险,一旦发现疑似COVID-19合并脑卒中患者,应立即请神经内科与感染科等多学科相关科室的专家共同会诊,协作制定治疗方案。同时药学人员需要特别关注并加强用药监护和用药教育,为患者的用药健康保驾护航,在疫情期间也不要忘记用药的合理与安全。

参考文献

- [1] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版) [S]. 2020.
- [2] 王融溶,徐强,李璐,等.新型冠状病毒肺炎合并基础疾病患者抗病毒药物使用的药学监护策略[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 29(6): 612-616.
- [3] Chen N S, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.
- [4] 卫文.中国脑卒中病人占全球三分之一 [J]. 家庭医学, 2014(12): 30.
- [5] 2019冠状病毒病(COVID-19)临床防治神经科专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(3): 166-170.
- [6] 申昆玲,尚云晓,张国成,等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17): 1301-1308.
- [7] 闫佳琳,庞文渊,王乔宇,等. 洛匹那韦/利托那韦抗新型冠状病毒治疗的可行性及临床评价 [J]. 中国药业, 2020, 29(6): 16-20.
- [8] 王妍妮,索涛,范慧,等. 洛匹那韦/利托那韦联合 α -干扰素治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效[J/OL]. 武汉大学学报: 医学版, (2020-07-08)[2020-07-15]. <https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2020.0400>.
- [9] 陈灿,李晓宇,吕迁洲. 利巴韦林治疗冠状病毒肺炎有效性及安全性的系统评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(6): 377-386.
- [10] 左丽,邢惟青,吴斌,等. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的药品不良反应/事件分析及风险管理建议 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(6): 332-337.
- [11] 莫广艳,席加喜. 磷酸氯喹治疗阿比多尔治疗失败新冠肺炎患者的疗效观察 [J]. 病毒学报, 2020, 36(5): 758-762.
- [12] 陈昭阳,骆旭东,何治尧,等. 新型冠状病毒肺炎抗病毒药物相互作用研究 [J]. 中国药业, 2020, 29(12): 18-23.
- [13] 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [14] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 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): 145-151.
- [15] Kernan W N, Ovbiagele B, Black H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45(7): 2160-2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
- [16] 刘昌孝. 他汀类药物的安全性风险评价 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 831-839.
- [17] 肺血栓栓塞症诊治与预防指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [18] 中华医学会呼吸病分肺栓塞与血管组. 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行) [J]. 中华医学杂志, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.11.000.
- [19] 张微微. 低分子肝素对进展性缺血性脑卒中的临床效果及用药安全性分析 [J]. 基层医学论坛, 2020, 24(1): 63-64.

- [20] 滕海英, 曹丽霞, 戴亚军, 等. 低分子肝素联合波立维治疗急性脑梗死 131 例疗效观察 [J]. 中国病案, 2011, 12(8): 71-72.
- [21] 刘 鸣. 急性脑梗死后出血转化诊断与处理 [J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(3): 213-216.
- [22] Li W, Lin L, Zhang M, et al. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients [J]. Stroke, 2016, 47(10): 2649-2651.
- [23] 高血压合理用药指南(第2版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2017, 9(7): 28-126.
- [24] 刘体全. 干扰素增强双香豆素的作用 [J]. 药物流行病学杂志, 1997, 6(2): 126-127.
- [25] 边 原, 熊 埏, 蒋 敏, 等. 1 例新型冠状病毒肺炎合并常见慢病的患者药物治疗评价和监护 [J]. 今日药学, 2020, 30(5): 320-323.
- [26] 郭洁茹, 张锦文, 赵 丽. 1071 例利巴韦林不良反应/事件分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(4): 245-249.
- [27] 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.
- [28] 张 杰, 黄敏玲, 王颖彦. 新型冠状病毒感染患者在抗病毒药物联用时的安全性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1397-1403.
- [29] 周福祥, 付 云, 肖国辉. 新型冠状病毒肺炎诊治——阿司匹林和维生素 C [J]. 医学新知, 2020, 30(3): 206-208.