

· 老年人合理用药专栏 ·

哮喘不合理用药的常见表现及其处理

叶晓芬¹, 蔡映云^{2*}, 吕迁洲¹

(¹复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032; ²复旦大学附属中山医院老年病科, 上海 200032)

【摘要】在药物治疗的整个过程、各个环节中都可能出现不合理用药。哮喘不合理用药主要表现在药物治疗的总体安排不当、药物治疗方案的设计不当和药物治疗方案的执行不当3个环节。用药是否合理应根据是否符合疾病、患者及药物三方面的特点来判断。我们首先要发现不合理用药, 然后对其进行积极处理, 包括调整药物治疗的方向和目标、调整药物治疗的方案及其执行。当然, 合理和不合理用药是相对的, 我们在处理中不能绝对化, 应评估得失、权衡利弊、趋利避害, 做出适当的决策。

【关键词】哮喘; 不合理用药; 表现; 处理

【中图分类号】 R969.3; R974⁺.3

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.133

Common manifestations of irrational medication for asthma and corresponding managements

YE Xiao-Fen¹, CAI Ying-Yun^{2*}, LYU Qian-Zhou¹

(¹Department of Pharmaceutics, ²Department of Geriatrics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Irrational drug therapy may appear during the whole therapeutic process and in every step. The irrational medication for asthma primarily manifests in the improper overall arrangement of medication and inappropriate design and implement of therapeutic schedule. Whether rational medication or not should be judged on the basis of the characteristics of the disease, the patient and the drug itself. We need to do our best to find out the irrational drug therapy, and then manage it actively by adjusting the direction and goal of medication, and/or adjusting the schedule and implement of medication. What's more, we should be aware of the relativity of rational and irrational drug therapy. In the process of managing the irrationality, we must be flexible, and should assess the pros and cons, balance benefits and harms, avoid disadvantages, and then make appropriate decisions finally.

【Key words】 asthma; irrational drug therapy; manifestation; management

Corresponding author: CAI Ying-Yun, E-mail: cai.yingyun@zs-hospital.sh.cn

1985年, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将合理用药定义为“患者所用药物适合其临床需要, 所用剂量及疗程符合患者个体情况, 所耗经费对患者和社会均属最低”^[1]。原卫生部和国家中医药管理局于2002年1月将合理用药的原则概括为“安全、有效、经济”。合理使用平喘药物, 可使>90%的哮喘患者病情获得控制。而不合理用药, 不仅哮喘病情可能无法控制, 甚至加重, 还会增加药物不良反应的发生率, 引起药源性疾病^[2]。但合理或不合理用药也是相对而言的。本文阐述哮喘治疗中不合理用药的常见表现及其处理。

1 哮喘不合理用药的表现

在药物治疗的整个过程中各个环节都可能出现不合理用药, 如制定方案、执行方案及方案修改等环节。不合理用药不仅表现在方案的具体细节上, 也表现在总体的安排中。哮喘药物治疗的首选给药途径为吸入治疗^[3], 气雾剂在哮喘药物治疗中的地位非常重要, 故气雾剂的不合理使用构成了哮喘不合理用药的主要部分。

1.1 药物治疗总体安排不当

1.1.1 疾病治疗的顺序和主次不当 哮喘患者也可

能存在多个病症,如合并高血压病、糖尿病、冠心病或前列腺增生症等。哮喘急性发作可并发呼吸衰竭、肺部感染、气胸等。当然伴发症又可连锁发生并发症。临床总是错综复杂的,若没有根据这些病症的轻重缓急做出先后主次的安排,就是不合理的。如因肺炎诱发哮喘急性发作,首先需要积极抗感染治疗肺炎,同时进行平喘治疗。其次,病症与病症之间是有机联系的,若将每个病症孤立起来处置也是不合理的。如1例哮喘、胃食管反流症和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的患者,开始并没有处理OSAS,按指南规范治疗哮喘,发作并无减少,也无减轻;接着又给予质子泵抑制剂和胃动力药治疗胃食管反流症,哮喘发病仍无明显好转;最后夜间经面罩用无创呼吸机给予持续气道正压(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗OSAS,随着OSAS好转,不但胃食管反流症状减轻,哮喘发作也明显减少。

1.1.2 药物治疗的方向和目标不当 药物治疗的方向包括病因治疗、病理治疗、对症治疗、诱因治疗、支持治疗、并发症治疗、伴发症治疗、康复治疗、预防发作等。哮喘的基本病理是慢性气道炎症,即使没有发作也要抗炎治疗,如长期规律吸入皮质类固醇(inhaled corticosteroid, ICS)或联合长效肾上腺素能药物。若仅仅给予支气管扩张剂(对症治疗)则不恰当。当然,在哮喘急性发作期,缓解支气管痉挛的对症治疗则是当务之急,若没有对症治疗,仅仅给予吸入激素抗炎症,远水救不了近火,也不合理。哮喘的病因包括内因和外因,最常见的外因是过敏原。因此,针对明确的过敏原采取避免接触或脱敏疗法是合理的。

1.2 药物治疗方案的设计不当

药物治疗方案的设计包括药物的选择和联合、剂型、剂量、给药途径、间隔时间、疗程等的制定。若选择并非最有效或选用无效、耐药、易成瘾、不良反应大的药物,或药物联合不当,剂型和给药途径不当,剂量不当,使用方法和给药间隔不当,疗程不当等都属于药物治疗的方案不当。如哮喘长期预防用药首选吸入激素,若选择口服激素则属于药物剂型、给药途径不当。哮喘重度慢性持续期,若每天仅吸入低剂量ICS,属于剂量不当。沙丁胺醇、异丙托溴铵等短效速效药物需要3~4次/d给药,若1次/d给药则属给药间隔时间不当。

1.3 药物治疗方案的执行不当

尽管设计了十分合理的治疗方案,在执行环节

还可能发生各种不合理的表现,从而影响疗效或引起不良反应。药物治疗方案的执行不当可表现在药物使用和保管不当及药学监护不当两方面。

1.3.1 药物使用和保管不当 包括给药先后顺序不当、给药速度不当、用法不当、药物储存不当、患者依从性不当等。如患者将干粉吸入剂放置在浴室等潮湿环境,易使干粉受潮不易吸出,属于药物储存不当。哮喘患者不会使用吸入剂或者不愿用药、不规律用药则属于依从性不当。

1.3.2 药学监护不当 药学监护是指在药物治疗的全过程中通过观察症状体征和相关的辅助检查结果监测疗效、不良反应和用药的依从性。如不进行必要的监护,或监护过度,或监护指标不当都应视为药学监护不当。如医师或药师未确认患者用药方法是否正确即属于药学监护不当。对于监护的结果不重视、不处理也是监护不当的表现。如哮喘急性发作合并肺部感染患者,肝功能检测显示丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶水平升高,医师未予重视,继续给予阿奇霉素治疗,属于监护不当,可能出现药物性肝损伤。如对于监护的结果,未能做到正确的评估,也可造成不合理用药。如老年男性哮喘患者合并前列腺肥大,哮喘急性发作期射流雾化吸入异丙托溴铵(ipratropium bromide)溶液,出现排尿困难、尿潴留,而医师发现尿少便给予呋塞米利尿,属于不合理用药。

2 哮喘不合理用药的判断

用药是否合理应该怎样去判断呢?总体来说可以从“是否符合病情的特点、是否符合患者的特点、是否符合药物的特点”三方面进行判断^[4]。只要不符合上述三方面中的任何一点,即为不合理用药。

2.1 不合病情的特点

不符合病因和诱因、发病机制、病理解剖、病理生理、诊断、分型分期分级、症状、伴发症、并发症等都属于不符合病情特点用药。根据全球哮喘倡议(GINA)^[3]和我国《支气管哮喘防治指南》^[5],哮喘药物治疗应长期规律使用控制药物,按需使用缓解药物,并根据分期和分级采用阶梯治疗原则。若不根据哮喘的病情特点和指南的原则用药,则为不合理用药。如哮喘重度急性发作出现Ⅱ型呼吸衰竭并发症,若不纠正呼吸衰竭,则为不符合并发症用药。

2.2 不合患者的特点

指不符合具体患者的生理病理特点,如年龄、性别、妊娠、哺乳、职业、过敏史和其他不良反应

史、人文背景等。如给3岁患儿使用压力型定量吸入气雾剂(metered dose inhaler, MDI),因年龄太小不会使用,属于不合年龄用药^[6]。又如妊娠患者不用吸入激素,而口服对胎儿影响较大的复方甲氧那明(methoxyphenamine)胶囊,属于不符合妊娠用药。如职业性哮喘的治疗首先是脱离工作岗位,停止与过敏原的接触;若患者仅仅药物治疗,没有脱离诱因,也属于不合理用药。

2.3 不合药物的特点

不符合药物的适应证、禁忌证、药效学、药代学、药剂学、不良反应、相互作用、药物经济学、使用方法和注意事项等都属于不合药物的特点。如哮喘非急性发作期可以口服白三烯受体拮抗剂预防发作,但哮喘急性发作则没有指征使用该药,若使用则属于不符合适应证。无指征用药为不合理用药,而有禁忌证的用药也是不合理的。如对于有幽门梗阻或对阿托品及其衍生物过敏的患者选用抗胆碱药物(如异丙托溴铵气雾剂),即不合理用药。临床上有时将茶碱控释片磨碎给药,结果使控释片的特殊结构被破坏,药物迅速释放出来,不能达到控释的目的,则属于不符合药剂学的特点用药^[7]。

3 哮喘不合理用药的处理

首先要发现不合理用药,然后积极处理不合理用药;当然,在处理中要把握合理和不合理用药的相对性,不能绝对化。

3.1 调整药物治疗的方向和目标

首先,调整药物治疗的方向和目标。如对于没有长期预防用药、仅作对症治疗、导致哮喘反复发作的患者,应调整治疗方向,给予吸入激素等长期预防用药,以控制气道炎症,预防哮喘发作;若为诱因导致的哮喘控制不佳,应调整治疗方向,处理诱因,采取灭螨措施,控制哮喘;又如哮喘重度急性发作合并肺部感染、酸碱失衡、电解质紊乱等并发症,必须调整治疗方案,针对并发症进行抗感染、纠正酸碱失衡和电解质紊乱。

3.2 调整药物治疗的方案

对于具体治疗方案的调整也是处理不合理用药的重要措施,如停药、换药或增药,或改变剂量、剂型和给药途径,或调整给药方法和疗程等。哮喘重度急性发作仅仅给予吸入激素,为给药途径不当,需改吸入给药为全身给药。因为哮喘治疗降级太快,导致哮喘复发,需调整药物治疗的疗程,即哮喘完全控制至少达3个月才能考虑降级治疗^[8]。

3.3 调整药物治疗方案的执行

一旦发现执行方案存在不当,积极地调整执行方案也是处理不合理用药的关键之一。患者因使用吸入装置方法不对导致哮喘不能控制,药师给予用药指导,让其掌握正确的吸入方法,哮喘也相应得到控制。哮喘急性发作期,使用氨茶碱1g/d,但未监测茶碱血药浓度,属于药学监护不当。应立即测血药浓度,一旦发现茶碱浓度过高,应及时停药,以免发生药物不良反应,加剧病情。当然,若患者仅仅口服茶碱缓释片(0.2g/d),一般不必监测血药浓度,这种剂量一般不会引起茶碱中毒。不分青红皂白一概给予茶碱血药浓度监测,属于药学监护过度。

3.4 处理不合理用药不能绝对化

合理用药的目标(安全、有效、经济)及要求(符合病情、患者和药学特点)不一定都能完全达到,需要辩证地看待合理和不合理用药,不能绝对化。

首先,安全、有效、经济是相对的,这3项难以完全满足。如哮喘伴心律失常患者吸入低剂量ICS,未能完全控制,需要升级治疗。升级方案可选择低剂量ICS联合长效 β_2 受体激动剂(long-acting β_2 agonist, LABA),或单独中高剂量ICS。ICS/LABA具有协同的抗炎和平喘作用,较加倍剂量吸入ICS的疗效好^[8]。但对于该患者,吸入ICS/LABA较吸入ICS出现心律失常不良反应的风险大,其安全性不如单用吸入ICS。我们需要根据患者的用药反应来制定适合的方案。又如由于患者职业特点,不能接受吸入ICS的局部不良反应^[9],选择了一个非首选的药物白三烯受体拮抗剂,则对于该具体患者是比较合理的。

其次,治疗方案及其执行要符合病情、患者和药学的全部特点,往往不能完全实现。患者哮喘急性发作,给予射流雾化吸入沙丁胺醇效果不佳,遂联合吸入异丙托溴铵,从指南来看,药物选择是合理的。但是该患者有青光眼病史,异丙托溴铵是抗胆碱能药物,可能使青光眼复发或加重^[10]。结合该患者的特点,则属于不合理用药。当然,有些不合理用药是万不得已的。我们需要在充分评估得失、权衡利弊的前提下,以辩证的态度处理不合理用药。如哮喘控制药物未选择ICS/LABA,缓解药物未选择沙丁胺醇气雾剂,似乎不合理,其实是因为患者伴有冠心病,不得不选用其他替代药物。

第三,合理用药的结果不是绝对的。总体来说,相对于不合理用药,合理用药的有效率高、不良反应低。但就某一个具体患者、某次具体治疗而言,

则并非绝对。即使是无懈可击的治疗方案也可能无效,也可能发生严重不良反应,也可能出现患者死亡。给予哮喘患者长期吸入激素是合理的,但是若对吸入激素过敏的患者则可能出现过敏反应,或者激素抵抗型哮喘就会出现激素治疗无效。

第四,处理不合理用药的前提是全面评估得失利弊。临床过程往往错综复杂,存在许多治疗风险或治疗矛盾。从一个角度看可能是不合理的,而从另一个角度看又是相对合理的。需要我们评估得失、权衡利弊、趋利避害、正确决策。如合并糖尿病的哮喘重度急性发作患者,需要静脉注射糖皮质激素。而全身用激素会引起血糖升高,是相对禁忌的;但是该病例的主要矛盾是哮喘重度急性发作。表面看来是不合理用药,但对于具体病情和患者却是比较合理的决策。当然,在用全身激素的同时必须密切监测血糖,必要时给予加强胰岛素治疗以控制血糖,避免或减少不良反应的发生。

第五,有时候不合理用药是无奈之举。哮喘应当首选吸入用药,长期口服激素和茶碱类药物看似是不合理的,但有时迫于患者的经济等原因不得不使用。又如哮喘患者经反复指导仍然不能掌握吸药方法者,我们只得给予口服途径给药。

第六,对存在不合理用药的治疗方案要充分警惕,加强药学监护,加强医患交流。让患者知晓治疗的矛盾和风险,让他们体会医务人员殚精竭虑制定方案的艰辛,让他们理解医务人员为了减少或避免不良后果所采取的措施和进行的监护,让他们了解医务人员为不良后果所准备的预案。使医患双方成为战胜疾病的战友而不是对手,更不是敌人。

总之,不合理用药是隐患,可能会降低疗效、引起或加重不良反应,也可能并不造成不良后果。如果发现不合理,应当尽可能避免。如果不能避免,则需要全面评估、权衡利弊、科学决策;并做好充分的医患沟通,让患者及其家属了解临床的复杂性,理解不得已的不合理用药,可以让患方从被动接受到主动配合治疗。

【参考文献】

- [1] Zhang ZJ. To enhance pharmaceutical administration and clinical medication monitoring and to promote rational drug use[J]. China Pharm, 2005, 16(9): 645-648. [张宗久.

加强药事与临床用药管理,促进药物合理应用[J]. 中国药房, 2005, 16(9): 645-648.]

- [2] Yin KS. Problems and countermeasures in asthma medication[J]. J Clin Med Pract, 2008, 12(3): 9-12. [殷凯生. 哮喘药物治疗中存在的问题与对策[J]. 实用临床医药杂志, 2008, 12(3): 9-12.]
- [3] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention(updated 2012). http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13_1.pdf
- [4] Ye XF, Cai YY, Lyu QZ. The relativity of rational drug use[J]. Med Philos, 2014, 35(6B): 1-4. [叶晓芬, 蔡映云, 吕迁洲. 谈合理用药相对性[J]. 医学与哲学, 2014, 35(6B): 1-4.]
- [5] Asthma Workgroup, Respiratory Diseases Society, Chinese Medical Association. Guideline for Prevention and Treatment of Asthma in China(Fundamental Ed)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2013, 36(5): 331-336. [中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.]
- [6] Cai YY, Lyu QZ. Analysis of Prescriptions for Commonly Encontered Respiratory Diseases[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 84-85. [蔡映云, 吕迁洲. 呼吸科常见病用药处方分析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 84-85.]
- [7] Ye XF, Cai YY, Lyu QZ. Guiding appropriate using of drugs with pharmaceutics knowledge[J]. Chin Pharm J, 2008, 43(14): 1108-1109. [叶晓芬, 蔡映云, 吕迁洲. 用药剂学知识指导临床用药[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(14): 1108-1109.]
- [8] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (revised2014). http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf
- [9] Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids[J]. Chest, 2004, 126(1): 213-129.
- [10] Zhao H, Xing Y, Zhen JC. Adverse reactions of glaucoma induced by inhalation of ipratropium bromide and salbutamol: literature analysis[J]. Chin J Hosp Pharm, 2013, 33(14): 1215-1216. [赵慧, 邢颖, 甄健存. 异丙托溴铵联合沙丁胺醇雾化吸入致青光眼不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(14): 1215-1216.]

(编辑: 王雪萍)