

药师主导干预改善哮喘儿童长期使用布地奈德依从性的随机对照试验

周萍, 徐人杰, 余蓓萌, 丁海钢, 潘海滔, 倪铭* (绍兴市妇幼保健院, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 通过临床药师主导的多学科精准用药护理, 评估绍兴地区儿童哮喘患者长期服用布地奈德临床治疗结果及用药依从性的关系和影响。方法 采用随机对照试验设计, 以绍兴市妇幼保健院 2022 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 1 日收治的儿童哮喘患者为研究对象, 根据纳入与排除标准, 选取 106 例患者入组, 随机等分为干预组(药师主导的多学科精准护理组)和对照组(常规护理组)。对比 2 组在肺功能, Morisky 儿童用药依从性量表, IgE、嗜酸性粒细胞计数、药物信息满意度量表及服药信念量表上的区别。结果 干预组的肺功能水平、Morisky 评分、IgE、嗜酸性粒细胞计数及用药依从性均显著优于对照组, 且差异具有统计学意义。结论 临床药师主导的多学科护理团队显著改善哮喘患儿的临床结果和用药依从性。

关键词: 依从性; 随机对照; 哮喘; 布地奈德

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)14-1991-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231045

引用本文: 周萍, 徐人杰, 余蓓萌, 等. 药师主导干预改善哮喘儿童长期使用布地奈德依从性的随机对照试验[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(14): 1991-1995.

Pharmacist-led Intervention to Improve Compliance to Long-term Use of Budesonide in Asthma Children: A Randomized Controlled Trial

ZHOU Ping, XU Renjie, YU Beimeng, DING Haigang, PAN Haitao, NI Ming* (Shaoxing Maternity and Child Health Care Hospital, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the relationship and impact of long-term budesonide treatment results and medication compliance of children with asthma in Shaoxing through multidisciplinary precision medication nursing led by clinical pharmacists. **METHODS** Randomized controlled trial design was adopted. Children with asthma admitted to Shaoxing Maternity and Child Health Care Hospital from January 1, 2022 to December 1, 2022 were taken as the research objects. According to the inclusion and exclusion criteria, 106 patients were selected to be included in the group, and randomly divided into intervention group(multidisciplinary precision care group led by pharmacists) and control group(conventional care group). Compared the differences of lung function, Morisky Children's Medication Compliance Scale, IgE, eosinophil count, drug information satisfaction scale and medication belief scale between the two groups. **RESULTS** The lung function level, Morisky score, IgE, eosinophil count and medication compliance of the intervention group were significantly better than those of the control group, and the differences had statistical significance. **CONCLUSION** A multidisciplinary nursing team led by clinical pharmacists has significantly improved the clinical outcomes and medication compliance of children with asthma.

KEYWORDS: compliance; randomized controlled; asthma; budesonide

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病, 其具有喘息、咳嗽、气促和胸闷的呼吸道症状病史, 伴有可变的呼气气流受限, 呼吸道症状和强度可随时间而变化^[1]。儿童哮喘患病率仍在上升, 尤其是发展中国家儿童^[2-3]。全国儿科哮喘协作组调查结果提示中国儿童哮喘的患病率呈显著上升趋势^[4-5]。长期使用吸入用糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)是控制儿童哮喘复

发的一种必要措施。布地奈德是一种常见的 ICS, 作用于 β_2 受体, 松弛平滑肌, 吸入用可直接作用于气道, 局部作用显著, 且全身不良反应小, 利于炎症反应的控制。

作为医疗政策改革的一部分, 药学服务也在转型, 逐渐往临床药学方向发展。目前, 绍兴市妇幼保健院临床药师已通过中华医学会临床药学会儿科专业规范化培训, 全职负责儿科临床用药。

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LQ21H040003)

作者简介: 周萍, 女, 硕士, 主任药师 E-mail: 1614384020@qq.com

*通信作者: 倪铭, 女, 硕士, 药师 E-mail: 1252148147@qq.com

改变哮喘患儿父母的用药理念和提高ICS治疗依从性的一种方法是精准用药、用药教育和随访^[6]。本研究的目的是调查哮喘儿童父母对长期服用布地奈德的认知、信念和依从性。本研究通过随机对照试验设计方法,期望确定由临床药师主导的患儿教育和咨询是否可以提高患儿依从性并导致哮喘患儿肺功能水平的变化。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

从2022年1—12月,从绍兴市妇幼保健院招募了125例年龄为6~12岁,需要长期使用布地奈德的哮喘患儿。本研究经绍兴市妇幼保健院临床研究伦理委员会批准,批件号为(2022)审第(148)号,并签署患儿监护人知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

哮喘患儿的纳入标准:年龄6~12岁患儿,临床诊断为哮喘,性别不限;临床诊断符合2016年中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》拟定哮喘诊断标准及临床持续期判定标准。排除标准:对本研究药物或疗程中其他治疗方法过敏者;伴有上气道咳嗽综合征、支气管扩张、先天性心脏病、支气管及肺发育不良等疾病者;严重肝肾功能障碍;精神异常者。

1.3 分组方法

使用PASS 15.0估算样本量,依据纳入和排除标准,最后共有106例入选。遵循简单随机对照分组原则,随机等分为2组,分别为干预组(药师

主导的多学科精准护理组)和对照组(常规护理组),每组53例,见图1。

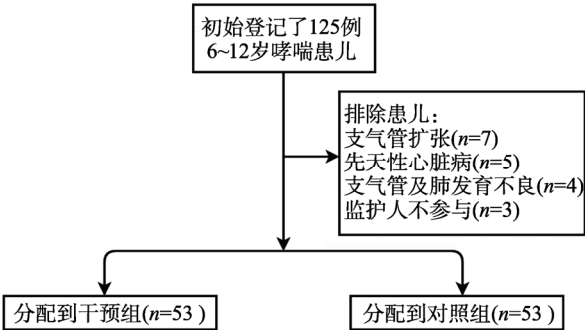


图1 患儿入组分配图

Fig. 1 Allocation chart for child enrollment

1.4 干预和随访

干预组患儿接受临床药师主导的多学科精准护理。患儿在入院期间接受临床药师的询问以获取详细的医疗信息,包括家族史、用药史、饮食和锻炼方式。每个患儿的监护人将收到一本指导服药的用药教育手册。首次入院的患儿将接受ICS相关的药物基因检测,并获得临床药师的用药建议单,指导精准用药,见图2。在常规临床随访期间,临床药师审核患儿的用药史就任何哮喘相关药物提供咨询使用。出院后,药师会安排当面或电话随访,间隔周期基本与配药时间相吻合。在每次随访期间,根据每位患儿的实际需要,继续对用药及相关并发症进行个性化教育和健康生活方式宣教指导,临床药师在必要时联系医师建议调整药物剂量。临床药师干预流程图,见图3。非

绍兴市妇幼保健院药物基因检测用药建议单

儿内_科_X_X_床		门诊号/住院号_XXXXXXXX		报告日期_2022.4.13_	
姓名	XXX	性别	女	年龄	X岁
体重	XXXg				
临床诊断: 支气管哮喘					
检测基因		检测位点		检测结果	
CRHR1		A>G		AA	
GLCCI1		-1106G>A		AA	
FCER2		2206A>G		AA	
临床药师用药建议:					
1. 该患者CRHR1(A>G)为AA型, GLCCI1(-1106GA)为AA型, 短期(6周)使用ICS 常规治疗, 应答较好, 推荐使用标准剂量即可达到药物治疗效果, FEV1改善最好, 儿童首选布地奈德作为基础激素类药物。					
2. 该患者FCER2 基因为AA型, 常规剂量给药时, IgE可控制在较低水平, 哮喘发作较轻, ICS长期使用, 哮喘加重的风险较低。					
3. 在使用吸入性糖皮质激素时, 应在医师的指导下逐渐调整剂量, 不应随意停用或换用其他药物, 注意合并用药的药物相互作用。如联合使用孟鲁司特时应避免与苯巴比妥类药物同时服用。					
本建议仅从上述基因角度仅供临床医生参考, 具体使用还应该结合临床实际情况来制定和调整用药方案, 对检测报告有任何疑问, 请与精准药理学实验室联系。					
送检医生: 钟XX		测定报告人: 周X		复核: 冯X	

图2 临床药师主导的哮喘相关糖皮质激素药物基因检测用药建议单

Fig. 2 Clinical pharmacist-led medication recommendation list for asthma-related glucocorticoid drug genetic testing

干预组(对照组)的患儿是指仅接受常规临床随访,在出院前后未接受任何临床药师相关的干预。分别在第0个月和12个月时对患儿的用药知识、依从性、疾病活动度进行评估。

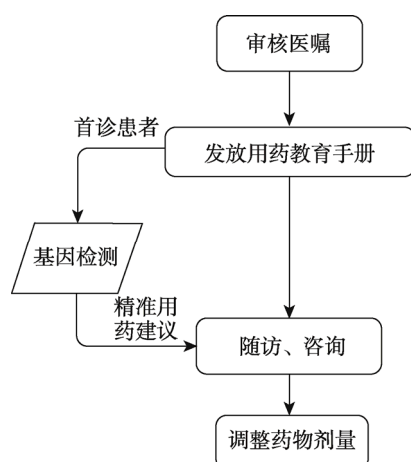


图3 临床药师干预流程图

Fig. 3 Clinical pharmacist intervention flowchart

2 观察指标与方法

2.1 主要结局

通过对2组患儿在治疗前、后进行肺通气功能的检查,测定用力呼出容积(第1秒)占预计值百分比(FEV₁%),最大呼气峰流速占预计值百分比(PEF%)等的情况,作为评估哮喘好转程度的指标。患儿用药依从性通过药物依从性评价量表(Morisky 儿童用药依从性量表中文版)评估。量表满分为8分,得分<6分为依从性差,得分6~8分为依从性中等,得分8分为依从性好。

2.2 次要结局

采用显微镜直接计数,用低倍显微镜计数10个大方格的嗜酸粒细胞(eosinophils, EOS),然后计算EOS数量。采用散射比浊法检测免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)E表达水平。量表主要包括服药信念量表(beliefs about medicines questionnaire, BMQ)及药物信息满意度量表(satisfaction with information on treatment, SIMS)。BMQ量表由2个子量表构成,所有选项采用Likert 5级评分,每个条目“强烈不同意”至“强烈同意”分别计1~5分,得分越高,表明对药物的感知越高或对药物的关注越低。服药信念为服药必要性与顾虑的差值,差值为正表明患者认为服用药物的必要性强于对药物的顾虑,总评分范围为-20~20分。SIMS为评估患者在治疗过程中是否得到相关药物的足够信息,评分范围为0~17分,分数越高表

明患者对提供的药物信息满意度越高^[7]。

2.3 数据统计

采用SPSS 20.0软件用于评估数据。对于连续变量,采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述性统计;对于分类变量,使用频数和百分比进行描述性统计,组间比较采用 χ^2 检验。参数变量的独立样本 t 检验和非参数变量的Mann-Whitney U 检验用于评估依从程度与连续变量之间的关系。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 2组患儿基线数据

2组患儿基线数据信息见表1。所有的基线参数差异均无统计学意义。对照组和干预组儿童的平均年龄分别为(7.8±1.6), (8.2±1.5)岁。本研究的106例患儿中,48例为女性患儿。大多数患儿监护人有工作($n=62$),且多为城市居民($n=77$)。在教育方面,对照组和干预组分别有34名和37名患儿监护人具有大学及以上学历。本研究中,共有19例患儿在研究期间出现了布地奈德的相关不良反应。

表1 2组患儿的基线数据

Tab. 1 Baseline data for 2 groups of children

患儿/监护人参数	对照组	干预组	P 值
患儿性别(女性)/例(%)	22(41.5)	26(49.1)	0.435
患儿年龄/岁	7.8±1.6	8.2±1.5	0.775
患儿体质量/kg	32.9±8.4	34.9±9.7	0.414
患儿监护人受教育水平/例(%)			0.357
初中	5(9.4)	5(9.4)	
高中	14(26.4)	11(20.8)	
大学及以上	34(64.2)	37(69.8)	
患儿监护人为城市人口/例(%)	38(71.7)	39(73.6)	0.828
患儿监护人有工作/例(%)	30(56.6)	32(60.4)	0.693
患儿出现不良反应/例(%)	11(20.8)	8(15.1)	0.661
合并用药/例(%)	18(34.0)	22(41.5)	0.051

3.2 2组患儿的结局比较

与对照组相比,在第12个月末,干预组的儿童肺功能水平,包括FEV₁%和PEF%,明显高于对照组($P=0.008$, $P=0.005$)。经过12个月的随访,干预组的依从性评分显著增加($P < 0.0001$)。

干预组和对照组在BMQ和SIMS中的初始差异无统计学意义。在12个月末,干预组的BMQ和SIMS评分显著高于对照组,且均具有统计学意义。在IgE和EOS上,干预组的结果显著优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.0001$, $P=0.001$),结果见表2。

表 2 第 12 个月时主要结局和次要结局

Tab. 2 Primary and secondary outcomes at 12 months

结局指标	对照组	干预组	P
主要结局			
FEV ₁ %			
初始	86.98±9.49	86.34±8.25	0.817
第 12 个月	88.60±10.50	93.94±9.00	0.008
PEF%			
初始	76.98±27.75	79.20±28.87	0.656
第 12 个月	85.96±32.63	103.18±30.74	0.005
Morisky 评分			
初始	3.45±1.82	2.77±1.58	0.073
第 12 个月	3.79±1.86	6.36±1.30	<0.000 1
次要结局			
BMQ 评分			
初始	1(-3~3) 1(-1.6~4)	1(-2~4) 2.25(0.1~5)	0.459
第 12 个月	4(1~6.5)	5(2.5~6)	0.018
SIMS 评分			
初始	5(4~7)	6(4~8)	0.332
第 12 个月	6(5~8)	9(6~9)	<0.000 1
IgE			
初始	1 332.89±153.33	1 358.68±141.70	0.413
第 12 个月	336.49±47.13	312.84±25.59	<0.000 1
EOS			
初始	348.61±133.0	437.72±126.73	0.649
第 12 个月	277.88±135.17	287.15±120.70	0.001

4 讨论

支气管哮喘是一种常见的气道慢性炎症性疾病,全世界已有 3 亿多人患病,预计 2025 年哮喘患者总数还会再增加 1 亿人,其中儿童占近 60%^[8]。尽管在哮喘诊断和治疗方面已取得很大进展,但哮喘是控制情况仍不理想。长期、持续、规范、个体化治疗及自我管理是控制哮喘病情的关键。

布地奈德作为 ICS,在治疗哮喘疾病上有着重大意义。但布地奈德在使用过程中,往往会出现药量吸入不统一导致药效及疗效出现差异的问题。针对这一现象,笔者所在医院临床药师与医师和护士进行深入沟通,旨在解决患儿用药依从性差、药效差异等问题,最终决定由临床药师主导干预,形成多学科精准用药护理。

相关研究表明,在>50%的哮喘患者中,药物治疗的依从性较差,全球哮喘防治倡议委员会呼吁采取更有效的方法来识别和解决哮喘患者的不依从问题^[9]。近年来,由临床药师主导的药学服务逐渐受到关注,以往研究表明,药学服务在提高

成人哮喘患者用药依从性、改善哮喘控制方面效果显著^[10-12]。儿童较成人接受能力差,治疗中往往需要依靠成人监护,且目前还没有针对哮喘患儿长期用药进行的相关依从性研究,有必要通过进一步依从性研究评价药学服务在改善哮喘患儿用药依从性及病情控制方面的有效性,为后续哮喘患儿药学服务的开展提供一定参考。

本研究是一项以临床药师主导的干预措施以提高 6~12 岁哮喘患儿长期使用 ICS 依从性的相关研究。本研究对需要使用布地奈德>1 年的患儿进行了一种由临床药师主导的新型干预措施,包括处方评估、药物基因检测、以患者为中心的医疗指导和咨询以及药师随访。这项研究的结果表明,哮喘患儿使用布地奈德治疗时,临床药师对患儿的父母进行宣教和咨询可以提高他们对药物的理解,增加他们对治疗必要性的认识,并减少他们的担忧。实验结果表明,干预组的肺功能水平和 Morisky 评分与对照组相比具有统计学意义,证明了临床药师干预有效。临床药师主导的药学干预可以显著提高患者的用药依从性,临床药师的干预治疗在现实医疗中具有一定的实际应用价值。

本研究存在一些局限性。首先,由于哮喘是一种复杂的气道病变,存在一定概率的急性发作期,因此在其中某一个阶段,也可能发生合并用药,但本研究未能完整考虑整个治疗过程中可能出现的合并用药造成的结果干扰。第二,一些参与者可能会选择在其他医院进行出院后续随访,导致数据缺失。第三,虽然只是一小部分符合条件的患儿拒绝参加研究,但这部分信息没有被记录,因此参与率没有在本次研究中体现。第四,用药依从性问卷调查涉及的问卷题目较多,在一些患儿的电话随访中跟进较为困难,有些患儿家长后续回答问卷较随意。第五,在本研究中,1 名临床药师只负责基线数据收集和参与者招募,而另外 2 名进行基因检测、临床药学服务和出院后电话随访,多人参与可能会导致潜在的偏倚。

综上所述,本研究中临床药师主导为患儿提供了一种新型且系统的干预措施。研究结果表明,通过处方评估、以患儿为中心的随访和咨询、药物基因检测等方式,临床药师主导的药学干预可以显著提高哮喘患儿的临床结果和用药依从性。但在干预过程中仍存在一定的局限,患儿主观性

问题突出, 容易造成干扰和偏倚, 需要完善干预措施形成体系以促成更完备的干预结果。

REFERENCES

- [1] ZERVAS E, LOUKIDES S, KOSTIKAS K, et al. Asthma and asthma-like symptoms in Greece. The Greece asthma national prevalence survey[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40: 3936.
- [2] 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021.
- [3] BEASLEY R, BRAITHWAITE I, SEMPRINI A, et al. ICS-formoterol reliever therapy stepwise treatment algorithm for adult asthma[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1): 1901407.
- [4] HATTER L, BRUCE P, BRAITHWAITE I, et al. ICS-formoterol reliever versus ICS and short-acting β_2 -agonist reliever in asthma: A systematic review and meta-analysis[J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(1): 701-2020.
- [5] AMIN S, SOLIMAN M, MCIVOR A, et al. Understanding patient perspectives on medication adherence in asthma: A targeted review of qualitative studies[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2020, 14: 541-551.
- [6] LAVERINI F, FONTANA G A, USMANI O S. New inhaler devices - the good, the bad and the ugly[J]. *Respiration*, 2014, 88(1): 3-15.
- [7] HORNE R, HANKINS M, JENKINS R. The Satisfaction with Information about Medicines Scale (SIMS): A new measurement tool for audit and research[J]. *Qual Health Care*, 2001, 10(3): 135-140.
- [8] ANANDAN C, NURMATOV U, VAN SCHAYCK O C P, et al. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies[J]. *Allergy*, 2010, 65(2): 152-167.
- [9] MASOLI M, FABIAN D, HOLT S, et al. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee Report[J]. *Allergy*, 2004, 59(5): 469-478.
- [10] PAVORD I D, BEASLEY R, AGUSTI A, et al. After asthma: Redefining airways diseases[J]. *Lancet*, 2018, 391(10118): 350-400.
- [11] MURPHY A C, PROESCHAL A, BRIGHTLING C E, et al. The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma: Table 1[J]. *Thorax*, 2012, 67(8): 751-753.
- [12] XIE L H, XI L Y, MAO Y M, et al. Pharmaceutical care for asthma induced by indobufen in a patient with lateral medullary syndrome and hemorrhage[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2021, 40(12): 858-860.

收稿日期: 2023-04-17
(本文责编: 李艳芳)