

药学干预对肺结核合并糖尿病患者临床治疗影响的对照研究

蒋杰, 石夏莹, 张谊芳, 王伶, 沈男男(绍兴市立医院临床药学科, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 评价药学干预对肺结核合并糖尿病患者临床治疗的影响。方法 采用前瞻性对照研究方法, 入组肺结核合并糖尿病患者 124 例, 随机分为未干预组($n=61$)和干预组($n=63$)。干预组由临床药师主导药学干预过程。比较 2 组患者的住院花费、治疗效果、药品不良事件发生率、用药依从性和患者满意度的差异。结果 研究期间, 临床药师共提出药学建议 89 例次, 其中 76 例次(85.39%)被临床完全采纳。与未干预组相比, 干预组的人均住院费用和药品费用均有所下降且差异有统计学意义($P<0.05$)。干预组的痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率和血糖控制达标率均优于未干预组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。药学干预使患者的用药依从性、药学服务满意度显著提高, 药品不良事件发生率显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.01$), 但对平均住院天数的影响差异无显著性。结论 临床药师对肺结核合并糖尿病的住院患者实施全程化的药学干预, 可促进药物合理使用, 降低治疗费用, 改善患者的治疗效果、用药依从性和满意度, 也为临床药师参与临床慢病用药管理提供依据。

关键词: 药学干预; 肺结核; 糖尿病; 临床药师; 对照研究

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)02-0288-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.02.030

Comparative Study on Effects of Pharmaceutical Intervention on Clinical Therapy for Pulmonary Tuberculosis Patients Complicated with Diabetes Mellitus

JIANG Jie, SHI Xiaying, ZHANG Yifang, WANG Ling, SHEN Nannan(Department of Clinical Pharmacy, Shaoxing Municipal Hospital, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the effects of pharmaceutical intervention on clinical therapy for pulmonary tuberculosis patients complicated with diabetes mellitus. **METHODS** Used prospective to control study, a total of 124 patients with pulmonary tuberculosis complicated by diabetes mellitus were randomly divided into the no-intervention group($n=61$)and the intervention group($n=63$). Clinical pharmacists participated in the programs of pharmaceutical intervention in the intervention group. Then the costs, the treatment efficiency, the incidence rate of adverse drug events, the medication compliance and the satisfaction were compared in 2 group. **RESULTS** The pharmacist carried out 89 recommendations for patients, and 76 (85.39%) of the recommendations were well accepted by the physicians. Compared with the no-intervention group, total costs for per person and drug costs were respectively significantly lower in the intervention group($P<0.05$). The sputum negative conversion rate, lesions absorption rate, cavity closure rate and glucose control rate in intervention group were significantly higher than those of the no-intervention group($P<0.05$). After pharmaceutical intervention, the drug adherence outstanding rate and pharmacy service satisfaction were significantly better than those in the no-intervention group, whereas the incidence rate of adverse drug events was quite lower ($P<0.01$). However, there was no significant difference in the average hospitalization time between the no-intervention group and the intervention group. **CONCLUSION** The whole course pharmaceutical intervention for the pulmonary tuberculosis patients complicated with diabetes mellitus can not only improve the rational use of drugs, the medication compliance, and the satisfaction, and reduce the hospitalization costs, but also provide a basis for the participation in chronic diseases management of clinical pharmacists.

KEY WORDS: pharmaceutical intervention; pulmonary tuberculosis; diabetes mellitus; clinical pharmacists; comparative study

肺结核和糖尿病都是世界健康的重大问题, 糖尿病患者的病理生理学特征不仅增加罹患肺结核的风险, 而且也导致结核病治疗效果欠佳, 2 病能相互诱导, 相互影响, 致使患者病情加重, 病程迁延, 治愈率低。相关研究表明, 糖尿病患者肺结核的发病率是非糖尿患者的 3~4 倍^[1], 而全球 5%~30% 的肺结核患者同时罹患糖尿病^[2], 我国肺

结核合并糖尿病的患病率为 7.2%^[3]。因此, 对肺结核合并糖尿病患者实施药学干预, 改善治疗效果, 具有临床意义, 是个重要的健康管理项目。药学干预及药学监护的结果主要体现在以下几个方面: 降低患者的住院花费, 减少药物相关问题的发生, 改善疾病的治疗效果, 提高患者满意度等^[4-5]。本研究用前瞻性临床对照研究方法, 旨在

作者简介: 蒋杰, 男, 主管药师 Tel: 18989550289; (0575)88055617 E-mail: jiangjie0202@163.com

评价临床药师的干预对肺结核合并糖尿病患者临床疗效、经济及社会效益等方面的影响。

1 资料与方法

1.1 病例入选及排除标准

选择2014年11月—2015年10月在绍兴市立医院结核病房收治的肺结核(涂阳初治)合并糖尿病(2型糖尿病)患者124例。肺结核的诊断符合《肺结核诊断和治疗指南》的诊断标准^[6]；2型糖尿病的诊断符合《中国2型糖尿病防治指南》^[7]的诊断标准。排除标准：患有重要器官病变、肺癌、意识障碍或精神病等患者；中途因各种原因而终止药学监护流程的患者。治疗均采用标准化疗方案，对耐药结核根据药敏试验结果替换耐药药物；血糖控制采用胰岛素或口服降糖药。干预组由专科临床药师按照分级药学监护标准为其提供药学服务，未干预组患者仅接受常规的住院服务项目。

1.2 药学干预

1.2.1 建立分级药学监护、药学路径相结合的工作体系 本研究参考肺结核和糖尿病的相关诊疗指南、临床路径、用药规范等，制定了分级药学监护标准，每一级别的药学监护制定了相应的药学路径表，以此规定临床药师的工作方案与具体干预方法。患者入院后，根据疾病程度及所用药物实施不同级别的药学监护。

1.2.2 按照分级药学监护标准和相应的药学路径表对患者进行干预

①入院药学评估与药学问诊 所有患者入院后先进行药学问诊，在药学问诊表上记录患者既往所用药物的信息，询问既往过敏史及处置情况；根据医师诊疗计划评价初始用药方案并制定相应的药学监护计划。

②医学查房与药学查房 根据不同监护级别，实施不同频次的医学查房和药学查房，一级、二级、三级药学监护分别为每周5次、3次和2次。医学查房时重点评估患者重要生命体征变化情况、主要病情变化、诊疗方案调整情况。药学查房时重点评估患者用药情况：是否存在药物不良反应表现、输液治疗的安全性监护等；药学查房时进行用药教育，重点交代抗结核药和降糖药的用药方法及注意事项。

③医嘱审核与药学监护 医嘱审核是对医嘱的有效性和适宜性进行审核；药学监护内容包括：患者基本生命体征、重要化验指标的监护，用药

后的疗效监护，药品不良反应监护等。根据不同监护级别，分别对应相应频次的医嘱审核和药学监护，并根据药物治疗方案的变更动态调整。对一级监护的重点患者建立药历。

④出院用药指导与药学随访 由临床药师对出院患者进行出院用药指导和问卷调查，并每月1次电话或门诊预约随访至6个月。问卷调查项目包括用药依从性调查和服务满意度调查。随访内容包括对患者进行用药依从性教育、用药期间指标的监测、药物治疗效果评价、生活方式教育等。

1.3 治疗效果与用药合理性评价

建立患者的药物治疗效果与用药合理性评价表，内容包括：患者基本信息、诊断、药物使用情况、治疗效果、住院及药品费用、住院时间，药物使用合理性评价等。

1.4 考察指标及判定标准

1.4.1 疗效判定 依据2005年中华医学会临床诊疗指南制订的标准评定疗效：

a.细菌学：以连续2个月痰菌阴性且不再复阳为阴转。

b.影像学：病变范围以所有病灶相加后占有的肺野数计算。病灶：显著吸收为病灶吸收 \geq 原病灶1/2，吸收为病灶吸收 $<$ 原病灶1/2，不变为病灶无明显改变，恶化为病灶扩大或播散。空洞：闭合为空洞闭合或阻塞闭合，缩小为空洞缩小 \geq 原空洞直径1/2，不变为空洞缩小或增大 $<$ 原空洞直径1/2，增大为空洞增大 $>$ 原空洞直径1/2。

比较2组间治疗6个月时的痰菌转阴率、病灶吸收率和空洞闭合率。

1.4.2 血糖控制 依据2013年中华医学会中国2型糖尿病防治指南的血糖控制目标：餐前血糖 $4.4\sim 7.2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，餐后血糖 $<10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ， HbA_{1c} $<7\%$ 为达标。

1.4.3 用药依从性 采用Morisky-Green测量表：服药期间是否有过忘记服药的情况；对服药是否抱马虎态度；感觉症状缓解时是否停用药物；感觉症状加重时是否停用药物。以上4个问题均回答“否”为依从性佳，比较2组间依从性的差异。

1.4.4 药品不良事件发生率 记录患者所有已发生的药物不良事件，分析药学干预能否降低药物不良事件的发生率。

1.5 统计学处理

利用统计软件SPSS 19.0。计量资料用 t 检验，

计数资料用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料

本研究依照诊断标准和排除标准筛选后,共纳入肺结核合并糖尿病患者 124 例。入选病例分为 2 组,干预组 63 例,未干预组 61 例。一般资料见表 1,统计结果显示,2 组的情况差异无显著性,具有可比性。

表 1 患者的一般资料

Tab. 1 General data of patients

项目	干预组(n=63)	未干预组(n=61)
性别(男性/%)	33(52.4)	31(50.8)
年龄/岁	55.1±16.7	49.3±17.1
疾病特点		
肺结核后糖尿病	25(39.7)	27(44.3)
糖尿病后肺结核	21(33.3)	20(32.8)
同时发病	17(27.0)	14(22.9)
肺结核类型		
原发性肺结核	18(28.6)	15(24.6)
血行播散性肺结核	9(14.3)	8(13.1)
继发性肺结核	23(36.5)	26(42.6)
结核性胸膜炎	13(20.6)	12(19.7)
血糖控制措施		
胰岛素	24(38.1)	23(37.7)
口服降糖药	26(41.3)	24(39.3)
胰岛素联合口服降糖药	13(20.6)	14(23.0)

2.2 药学建议及采纳程度

临床药师主要通过药学查房、医嘱审核和药学监护来干预临床用药。干预组共提出药学建议 89 件,其中 76 件(85.39%)可被临床完全采纳,另有 7 件(7.86%)临床医师修改后予以采纳。药学建议按建议类型进行分析,分布情况和具体构成比例见表 2。

表 2 药学建议类型分布情况

Tab. 2 Distribution of pharmaceutical recommendations type

药学建议类型	例数/例	百分比/%
药物选择及更换	25	28.09
用法用量调整	20	22.47
药品不良事件干预	18	20.22
药物相互作用警示	17	19.10
疗程及停药提醒	5	5.62
其他建议	4	4.49

2.3 考察指标

与未干预组相比,干预组的痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率和血糖控制达标率均有明

显改善(P 均 <0.05)。用药依从性和药学服务满意度也显著提高($P<0.01$)。结果见表 3。

表 3 2 组患者考察指标结果的比较

Tab. 3 Comparison of observational indexes in 2 groups of Patients

考察指标	未干预组(n=61)	干预组(n=63)
临床疗效		
痰菌转阴	33(54.09)	46(73.01) ²⁾
病灶吸收	37(60.66)	49(77.78) ²⁾
空洞闭合	12(52.17)	19(76.00) ²⁾
血糖控制(达标)	44(72.13)	56(88.89) ²⁾
用药依从性(佳)	43(70.49)	57(90.47) ¹⁾
患者满意度		
医疗过程(非常满意)	50(81.96)	53(84.13)
药学服务(非常满意)	12(19.67)	53(84.13) ¹⁾

注:与未干预组相比,¹⁾ $P<0.01$,²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the untreated group, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$.

2.4 住院费用及平均住院日

未干预组和干预组的住院费用分别为(10 236.28±3 043.82)元和(8 537.76±2 835.09)元,其中住院药品费用分别为(5 339.77±1 024.80)元和(4 275.10±1 123.67)元。与未干预组相比,干预组的住院费用($P=0.043$)和住院药费($P=0.036$)均有明显下降,有统计学意义。2 组患者的平均住院日分别为(24.58±6.20)d 和(23.61±5.72)d,经 t 检验,2 组间差异无统计学意义。

2.5 住院期间药品不良事件

干预组 63 名患者共发生药品不良事件 18 例,未干预组 61 名患者发生 36 例。2 组相比,干预组的药品不良事件发生率显著降低($P<0.01$)。分析比较 2 组药品不良事件的可预防性、关联性和严重性,药学干预可明显降低其中可预防的、可能的和一般的药品不良事件的发生率(P 均 <0.05)。从药物类型来看,药学干预可使胰岛素的不良事件发生率明显下降($P<0.05$)。结果见表 4。

3 讨论

3.1 药学干预对用药合理性的影响

我国肺结核合并糖尿病患者逐年增多,病情多重于单纯肺结核患者,治疗也更加困难^[8]。治疗所需药物品种繁多,药物因素影响复杂。临床需综合评估所选抗结核药的敏感性、化疗方案的有效性和血糖控制情况,还需考虑抗结核药对糖尿病的急、慢性并发症的影响以及多种药物之间的相互作用^[9]。临床药师以丰富的药学专业知识参与

结核科治疗团队,可提高用药合理性。研究期间,临床医师对临床药师所提建议的采纳率为93.26%。

表4 2组药品不良事件的比较

Tab. 4 Comparison of ADE in 2 groups of patients

项目	例(%)	
	未干预组	干预组
可预防性		
可预防	14(38.89)	5(27.78) ²⁾
不可预防	22(61.11)	13(72.22)
关联性		
肯定	10(27.78)	6(33.33)
很可能	11(30.56)	7(38.89)
可能	15(41.66)	5(27.78) ²⁾
严重性		
严重	8(22.22)	3(16.67)
一般	28(77.78)	15(83.33) ²⁾
药物类型		
抗结核药	15(41.67)	10(55.56)
口服降糖药	7(19.44)	3(16.67)
胰岛素	8(22.22)	2(11.10) ²⁾
其他用药	6(16.77)	3(16.67)
合计	36(100.00)	18(100.00) ¹⁾

注:与未干预组相比,¹⁾ $P<0.01$,²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the untreated group, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$.

对药学建议按建议类型分析显示,药物选择及更换方面的建议最多(28.09%)。如对于口服降糖药的选择,除遵循一般2型糖尿病的用药原则,要兼顾结核病的特点:双胍类减轻体质量,对特别消瘦患者不建议选用; α -糖苷酶抑制剂可致腹胀,抗结核时胃肠道反应大的患者避免使用;对已有糖尿病视网膜膜病变的患者,乙胺丁醇可进一步加重视力障碍。用法用量调整(22.47%)主要为根据患者血糖情况调整相应降糖药物的剂量,以及肝肾功能不全时抗结核药的剂量调整。如利福平在瑞格列奈的代谢过程中同时起诱导和抑制作用,药师严密监测患者在使用利福平前后的血糖水平,并根据血糖水平调整瑞格列奈的使用剂量;对发生糖尿病肾病、肾功能受损患者,在使用链霉素、阿米卡星、左氧氟沙星等肾毒性药物时,临床药师根据患者肾功能水平提供用药剂量建议。

3.2 药学干预对患者临床治疗的影响

研究结果显示,经药学干预,2组患者的痰菌转阴率、病灶吸收率和空洞闭合率均有明显差异(P 均 <0.05)。笔者认为,药学干预能改善肺结核合并糖尿病患者的临床治疗效果有以下几方面原因:

①药学干预可提高抗结核疗效。从本研究结果分析,临床药师通过药物选择的优化、用药剂量的调整、药物相互作用的警示、药品不良事件干预、患者依从性教育等多维度用药监护保障了患者抗结核的治疗效果。②药学干预可改善糖尿病患者的血糖控制。糖尿病合并肺结核病变的严重性与血糖控制好坏密切相关^[10]。而临床药师通过床边教育、监护等干预可规范糖尿病患者的用药行为,提高用药及时性与准确性,改善患者血糖控制水平^[11]。从本研究结果来看,干预组的血糖控制效果更为显著(达标率88.89%),也更有利于结核菌感染的控制。③药学干预可提高患者用药依从性。临床药师参与抗结核用药过程可及时发现药物的不良反应,作出相应处理措施,使患者依从性明显提高,有效地控制结核杆菌,也可有效预防急性或慢性并发症的发生^[12],这一结果在本研究中也得到了证实。

3.3 药学干预对药品不良事件的影响

肺结核化疗过程中的不良反应是影响治疗进行和治疗效果的关键因素^[13]。合并糖尿病患者,所用药物种类更多,相互影响,加之机体免疫力相对低下,更容易导致药品不良事件。从表4结果来看,药学干预可明显降低药品不良事件的发生率。将这些药品不良事件按可预防性、关联性、严重性和药物类型进行具体分析,药学干预主要降低了可预防的不良事件,如因患者服药时间不当、自行调节输液滴速、胰岛素注射方法不正确等用药偏差导致的不良后果。但同时并不能显著降低严重药品不良事件的发生率,分析原因可能有以下几点:①样本量较小;②住院期间医护人员对可能因人为因素导致的严重药品不良事件已采取了充分的防范措施;③抗结核药的严重不良反应可能与患者特异质和基因型有关^[14],因此难以通过人为干预来减少发生率。

3.4 药学干预产生的效益

药学监护及药师干预在减少药品相关问题、优化治疗方案、节省卫生资源、提高临床疗效等方面具有积极的作用^[4-5]。本研究成果显示,通过临床药师的深入干预,促进了临床用药的合理性,提高了肺结核合并糖尿病患者的临床治疗效果,降低了住院花费,一定程度上提升了医疗机构的经济和社会效益。但本研究也考察了药学干预对平均住院天数影响,结果差异无统计学意义。分

析原因：细菌学结果是肺结核确诊和出院的重要依据，痰菌检出时间的不确定性可能影响了整个平均住院天数，但仍需进一步研究证实。

3.5 本研究的局限性

本研究还存在一定局限性，如为单中心研究；样本量可进一步扩大；对药品不良事件的界定和评价采用临床医师和临床药师共同协定的“专家判断法”，可能存在评价者主观上的差异。若今后对于实验设计进一步优化并开展规模更大的多中心研究，可深入验证这一结果。

综上所述，通过建立肺结核合并糖尿病患者分级药学监护和药学路径相结合的工作体系，规范临床药师工作方案与干预方法，形成针对肺结核合并糖尿病患者规范化的药学服务程序，对促进临床合理用药、降低医疗费用以及提高药物治疗效果等方面均有积极的作用，也为临床药师参与临床慢病用药管理提供参考和依据。

REFERENCES

[1] PEREZ-NAVARRO L M, FUENTES-DOMINGUEZ F J, ZENTENO-CUEVAS R. Type 2 diabetes mellitus and its influence in the development of multidrug resistance tuberculosis in patients from southeastern Mexico [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(1): 77-82.

[2] ALISJAHBANA B, VALL CREVEL R, SAHIRATMADJA E, et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(6): 696-700.

[3] CHEN H G, LIU M, GU F H. Meta-analysis on the co-morbidity rate between tuberculosis and diabetes mellitus in China [J]. *Chin J Epidemiol*(中华流行病学杂志), 2013,

34(11): 1128-1133.

[4] LIN Y, ZENG W Y, WU X L, et al. To analyze the efficacy of pharmaceutical care on patients in admission department [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2010, 27(3): 274-276.

[5] CHENG Y, RAISCH D W, BORREGO M E, et al. Economic, clinical, and humanistic outcomes (ECHO) of pharmaceutical care services for minority patients: A literature review [J]. *Res Social Adm Pharm*. 2013, 9(3): 311-329.

[6] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(2): 70-74.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10): 893-942.

[8] DU J, GAO W W, MA Y, et al. Treatment effect analysis of the standard regimen and the optimized regimen for retreatment pulmonary tuberculosis complicated with diabetes [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*(中华结核和呼吸杂志), 2015, 38(12): 886-891.

[9] 中华医学会. 临床诊疗指南结核病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1-121.

[10] YIN H Y, LIU Y D, SHI X, et al. Association of radiographic Features with fasting blood glucose level in diabetic patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Chin J Antituberc*(中国防痨杂志), 2010, 32(10): 652-655.

[11] MUBASHRA B, ADLIAH M A, MOHD M B, et al. Impact of a pharmacist led diabetes mellitus intervention on HbA1c, medication adherence and quality of life: A randomised controlled study [J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(1): 40-48.

[12] 劳国琴, 石夏莹, 王佳良, 等. 药学干预对耐多药肺结核患者临床治疗的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(19): 1628-1630.

[13] 陈羽, 刘映, 王静, 等. 抗结核病药物治疗老年肺结核的不良反应及影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(4): 2079-2081.

[14] LEI J P. The present status and progress in prevention and control of adverse reaction of anti-tuberculosis drugs [J]. *Chin J Antituberc*(中国防痨杂志), 2014, 36(9): 774-782.

收稿日期: 2016-07-11