

药学服务对哮喘患儿用药依从性及病情控制影响的meta分析

刘新^{1,2}, 胡利华², 尉耘翠³, 刘小会², 马津京², 王晓玲^{2,3*}

1. 首都医科大学 药学院, 北京 100069; 2. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 药学部, 3. 临床研究中心, 北京 100045

【摘要】目的 评价药师主导的药学服务对支气管哮喘患儿用药依从性及病情控制的影响。**方法** 检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、万方和维普数据库中药学服务对哮喘患儿用药依从性及疾病控制改善的RCT, 检索时限均为建库至2022年3月31日。根据纳入标准和排除标准筛选文献、提取资料, 评价纳入研究的方法学质量, 应用RevMan 5.4软件进行统计分析。**结果** 共纳入12篇RCT, 包括1455例患儿, meta分析结果显示, 药学服务组患儿的用药依从性较对照组有显著提高, 差异有统计学意义($RR=1.87$, $95\%CI: 1.63\sim2.15$, $P<0.01$); 药学服务组患儿的肺功能[第1秒用力呼气容积占预计值的百分比($FEV_1\%$)] ($MD=4.92$, $95\%CI: 3.67\sim6.17$, $P<0.01$) 和哮喘控制水平 ($MD=2.43$, $95\%CI: 0.69\sim4.17$, $P=0.006$) 均显著优于对照组, 差异有统计学意义。**结论** 药学服务可有效提高哮喘患儿的用药依从性, 并对肺功能、哮喘控制和其他临床数据有积极的影响。

【关键词】 药学服务; 儿童; 支气管哮喘; meta分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)02-0051-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.02.010

Effect of pharmaceutical care on medication adherence and disease control in children with asthma: a meta-analysis

LIU Xin^{1,2}, HU Li-hua², YU Yun-cui³, LIU Xiao-hui², MA Jin-jing², WANG Xiao-ling^{2,3*}

1. School of Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Pharmacy, 3. Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of pharmacist-led pharmaceutical care in the treatment of bronchial asthma in children. **Methods** Electronic databases such as PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI, Wanfang and VIP databases were searched from inception to March 31, 2022. We screened the studies according to the inclusion and exclusion criteria, extracted the data and assessed the quality of the included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 12 RCT were collected, including 1455 children. Meta-analysis showed that there was significant difference in improving medication adherence between pharmaceutical care group and the control group ($RR=1.87$, $95\%CI: 1.63$ to 2.15 , $P<0.01$). In addition, compared to the control group, the pharmaceutical care group statistically improved the pulmonary function of asthmatic children [forced expiratory volume in one second to forced vital capacity ratio ($FEV_1\%$)] ($MD=4.92$, $95\%CI: 3.67$ to 6.17 , $P<0.01$); and the asthma control level ($MD=2.43$, $95\%CI: 0.69$ to 4.17 , $P=0.006$). **Conclusion** Pharmaceutical care can effectively improve the medication adherence in asthmatic children, and positively influence pulmonary function, asthma control and other clinical parameters.

基金项目: 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心呼吸专项项目(HXZX-202107)

*通信作者: 王晓玲, 硕士, 主任药师、副教授, 研究方向: 医院药学、临床药理。E-mail: eyjdb6380@163.com

【Key words】pharmaceutical care; child; asthma; meta-analysis; RCT

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^[1-2],其中儿童占近60%^[3]。尽管在哮喘诊断和治疗方面已取得很大进展,但哮喘控制情况仍不理想。相关研究表明,在超过50%的哮喘患者中,药物治疗的依从性较差,《柳叶刀》哮喘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^[4-5]。近年来,由药师主导的药学服务逐渐受到关注,meta分析表明,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^[6-7]。儿童较成人接受能力差,治疗中往往需要依靠成人监护,且目前还没有针对儿童哮喘患者进行的相关定量研究,有必要通过meta分析系统评价药学服务在改善儿童哮喘患者用药依从性及病情控制方面的有效性,并对现有研究中药学服务的实施情况进行总结与梳理,希望为后续儿童哮喘患者药学服务的开展提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集药学服务对哮喘患儿用药依从性及疾病控制改善的RCT相关文献。

纳入标准:①研究类型,国内外发表的RCT;②研究对象,临床诊断为支气管哮喘的0~18岁儿童;③干预措施,对照组接受常规哮喘治疗,药学服务组在此基础上接受全面的药学服务,内容包括但不限于哮喘疾病与药物知识教育、吸入装置使用教育、触发因素识别与避免及疾病的自我监测和评估等;④结局指标,用药依从性;第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(forced expiratory volume in one second to forced vital capacity ratio, FEV₁%);哮喘控制水平,包括儿童哮喘控制测试(childhood asthma control test, C-ACT)(4~11岁患儿使用)和哮喘控制测试(asthma control test, ACT)(≥12岁患儿使用);哮喘患儿生活质量评估。排除标准:①重复报道的文献;②干预措施非药师主导的文献;③联系作者后不能获取全文的文献;④原文非中文或英文的文献。

1.2 方法

1.2.1 文献检索策略 计算机检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、万方和维普数据库,检索时限均为建库至2022年3月31日;英文检索词为pharmacist care、asthma、adherence、compliance及child;中文检索词为药学服务、哮喘、依从性及儿童等。

1.2.2 文献筛选、数据提取和质量评价 由2名研究者背对背进行文献系统检索,根据纳入和排除标准筛选标题、摘要和全文,确定文献是否纳入,最后提取有效信息;依据Cochrane手册5.1.0版推荐的RCT偏倚风险评价工具对纳入文献进行偏倚风险评价,并交叉核对结果,如遇分歧与第三方讨论后得出一致性结论。

1.2.3 数据处理与统计分析 采用RevMan 5.4软件进行meta分析。二分类变量数据采用相对危险度(relative risk, RR)和95%可信区间(confidence interval, CI)为效应量,连续性变量数据以均数差(mean difference, MD)和95%CI为效应量。通过卡方检验判断各研究间的异质性,若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时表明研究间无统计学异质性,采用固定效应模型,反之,则采用随机效应模型^[8]。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

通过检索数据库,共检索文献8380篇,基于纳入与排除标准,对文献进行去重、初筛和复筛后,最终纳入12篇RCT研究^[9-20],共1455例患儿,其中9篇纳入meta分析。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入2~17岁的患儿1455例,其中男性915例,女性540例。服务实施的场所大部分在病房、医师诊室或用药咨询中心,只有1项研究^[11]在社区药店进行;提供服务的药师为临床药师或经过系统培训的专科药师;有3项研究^[9-11]报道了药师干预的时间,分别为30、20~25和(26.8±18.2)min;3项研究^[9-10,14]向

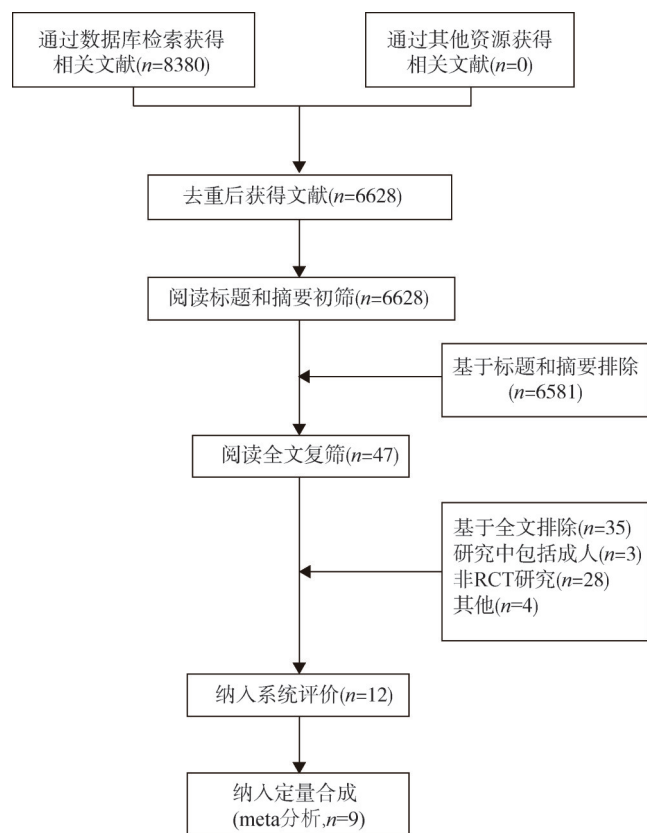


图1 文献筛选流程图

患儿家属发放自制干预手册供其归家后学习,陶兴茹等^[20]研究为患儿提供个体化的哮喘行动计划;结局指标除用药依从性、FEV₁%、C-ACT/ACT及哮喘患儿生活质量评估外,部分研究对两组患儿哮喘急性加重情况^[10-11,19]、吸入剂用药技术^[11,15,17]、不良反应^[13]、疾病

及用药知识掌握情况^[12,15,17,20]等指标进行了对比。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 文献质量评价

纳入研究中有5项详细报道了随机分组的方法,其中3项^[10,13-14]采取了随机数字表法,1项^[18]采用简单随机抽样法,还有1项^[20]按照入院时间进行随机分配(存在高风险偏倚),其余7项均只提及“随机”;所有研究均未表明是否采用分配隐藏;有3项^[10,17-18]研究进行单盲,1项^[19]研究进行双盲,其余8项研究均未提及盲法;3项^[10,15,20]研究对患儿的失访情况进行了报道,但均未影响最终结果分析,所有研究均未选择性报告研究结果,见图2。

2.4 meta分析结果

2.4.1 用药依从性 共纳入8项^[10,13-17,19-20]研究,包括836例患者。各研究间无明显异质性($I^2=35\%$, $P=0.15$),采用固定效应模型进行meta分析,结果显示,药学服务组患儿用药依从性显著高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.87$, $95\%CI:1.63\sim2.15$, $P<0.01$),见图3。

2.4.2 肺功能 共纳入4项^[13,16-18]研究,包括386例患者。各研究间无明显异质性($I^2=49\%$, $P=0.12$),采用固定效应模型进行meta分析,结果显示,药学服务组患儿FEV₁%显著高于对照组,差异有统计学意义($MD=4.92$, $95\%CI:3.67\sim6.17$, $P<0.01$),见图4。

2.4.3 哮喘控制水平 共纳入3项^[10,17-18]研究,包括424例患者。研究间存在异质性($I^2=84\%$, $P=0.002$),

表1 纳入研究的基本特征

第一作者	国家	药学服务组(例)	对照组(例)	药学服务组干预措施	对照组干预措施	年龄(岁)	随访时间(月)	主要结局指标
González-Martin ^[9]	智利	11	10	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	9.90±0.40	2	①
Almomani ^[10]	约旦	101	105	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	8~12	6	①②③
Stergachis ^[11]	美国	153	177	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	11.66±3.24	12	①
万慕溪 ^[12]	中国	60	60	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	5~14	12	①
李志存 ^[13]	中国	42	42	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	6.40±2.04	6	②④
蓝雪容 ^[14]	中国	50	50	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	7.19±5.58	6	②
谢晓慧 ^[15]	中国	51	50	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	8.32±2.30	3	②
郑慧漪 ^[16]	中国	28	28	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	7.35±2.15	6	②④
郭惠娟 ^[17]	中国	63	63	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	7.55±2.89	6	②③④
魏理 ^[18]	中国	60	60	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	8.31±2.16	6	③④
程志宏 ^[19]	中国	44	46	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	2~12	6	②
陶兴茹 ^[20]	中国	51	50	药师干预+基础诊疗	基础诊疗	3.40±3.24	6	②

注:①表示哮喘患儿生活质量评估;②表示用药依从性;③表示哮喘控制水平测试;④表示第1秒用力呼气容积占预计值的百分比

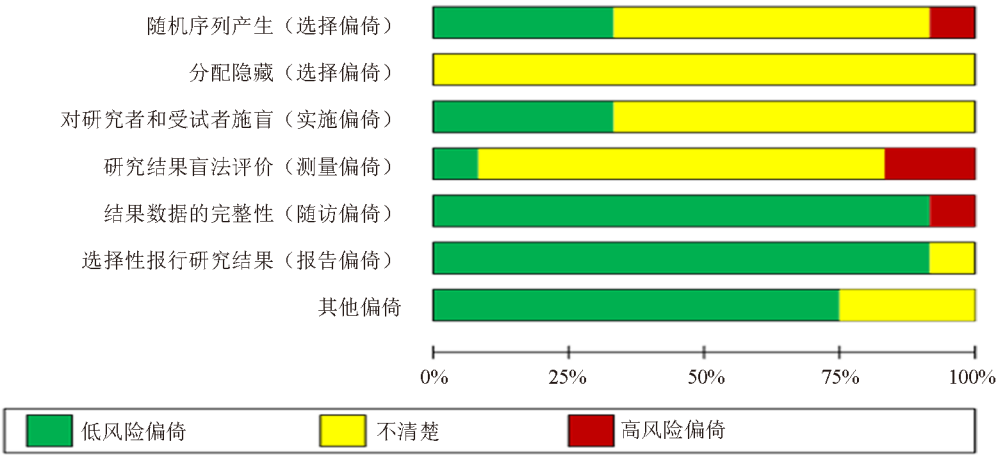


图 2 纳入研究的偏倚风险评估结果

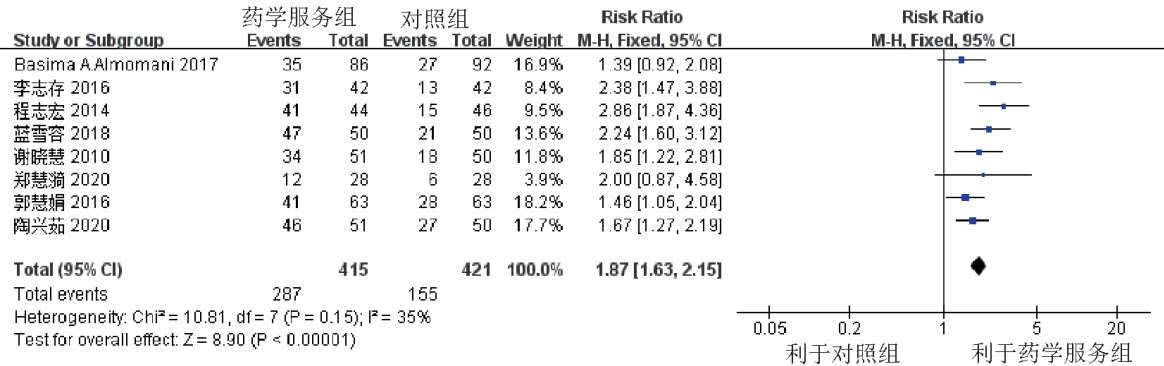


图 3 两组患儿用药依从性比较

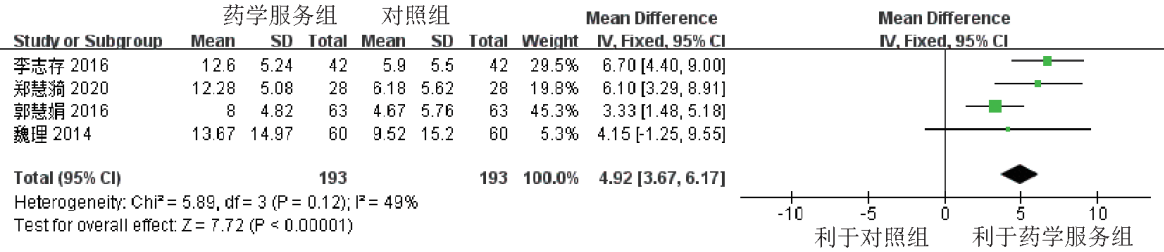


图 4 两组患儿第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比比较

采用随机效应模型进行 meta 分析,结果显示,药学服务组患儿 C-ACT/ACT 水平显著高于对照组,差异有统计学意义 (MD=2.43, 95%CI: 0.69~4.17, P=

0.006),见图 5。

2.4.4 哮喘患儿生活质量 共纳入 4 项^[9-12]研究进行分析,包括 677 例患者,其中 2 项^[9-10]采用由 Juniper

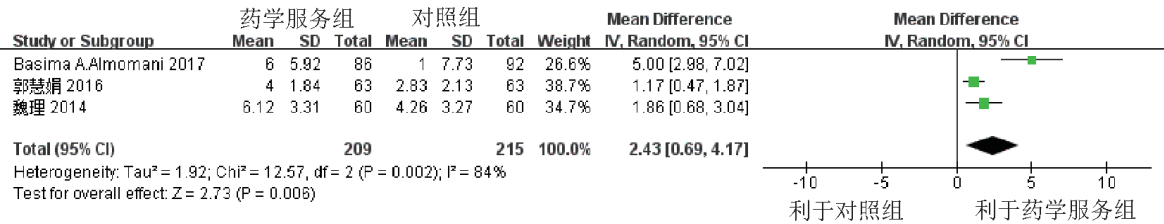


图 5 两组患儿哮喘控制水平比较

等^[21]研究开发的哮喘患儿生活质量问卷(pediatric asthma quality of life questionnaire, PAQLQ);在Stergachis等^[11]和万慕媛等^[12]的研究中分别采用的是由Hyland等^[22]和李凡等^[23]开发的哮喘患者生活质量量表。其中3项^[9-10,12]研究药学服务组患儿在运动限制、哮喘症状及患儿情绪等方面的评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),但在Stergachis^[11]的研究中,药学服务组患儿的生活质量评分虽优于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),由于此研究是在社区药店中进行,可能会对结果产生一定影响;考虑各研究间采用的评分量表不同,故仅进行了定性分析。

3 讨论

本研究对系统检索的12项针对哮喘患儿进行药学服务的RCT研究进行meta分析,定量合并分析结果显示,药学服务组患儿在用药依从性、肺功能改善($FEV_1\%$)及哮喘控制水平($C-ACT/ACT$)方面与对照组相比均有显著提高,差异有统计学意义。此外,对两组患儿生活质量进行的定性分析显示,药学服务组患儿的生活质量也较对照组有显著提高,均与针对成人哮喘患者进行的meta分析^[6-7,24]结果一致。药学服务可提高患儿用药技术并增加其对疾病及用药知识的理解,进而提高哮喘患儿用药依从性、疾病自我管理能力及患儿生活质量,并改善哮喘患儿的疾病控制情况。虽然儿童接受能力较差,但药师通过在服务中采取多媒体及互动的交流方式仍可取得与成人一致的效果。

分析发现,现有研究中对药学服务内容及结果的报道较多,而缺乏对服务实施方式及标准的具体描述,虽然已有哮喘药物治疗管理(medication therapy management, MTM)和药师门诊等多种服务模式的实践与探索^[25-26],但儿童支气管哮喘的药学服务尚未形成统一标准,未来工作中应积极探索最佳服务模式及具体标准的制定,在提高服务质量的同时确保服务同质性。另外,此项服务需由经专业培训的药师在安静环境下需要较长时间进行,而药学人员的培训、服务的场所和时间等都在一定程度上阻碍了该项服务的发展。

本研究存在一定局限性,如纳入研究质量方面,部分研究未采取科学的随机方法,或存在随机方法介绍不清楚的问题;限于药学服务实施的特点,难以对患者和研究人员实施盲法,均在一定程度上影响了结果论证的强度,建议后续研究中考虑对结果评估者、数据统计及分析人员进行施盲;此外,药学服务可以减少哮喘病情加重和急性发作,进而减轻患儿及家庭的经济负担,但由于原始研究纳入结局的限制,本研究未能针对药学服务在经济学方面影响的有效性开展具体研究,建议后期开展设计严谨并包括更广泛研究结局的随机对照研究进行进一步的循证评价。

综上所述,本研究证明了药师在哮喘患儿治疗过程中发挥的良好作用,为药师在工作中开展更广泛的药学服务提供了依据,今后应进一步探索哮喘患儿药学服务的标准化模式,提高服务质量,从而更好地服务于哮喘患儿。

【参考文献】

- [1] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and incidence-national, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9995):743–800.
- [2] Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, et al. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies[J]. *Allergy*, 2010, 65(2):152–167.
- [3] 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.
- [4] Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases[J]. *Lancet*, 2018, 391(10118): 350–400.
- [5] Murphy AC, Proeschal A, Brightling CE, et al. The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma[J]. *Thorax*, 2012, 67(8):751–753.
- [6] Mes MA, Katzer CB, Chan AHY, et al. Pharmacists and medication adherence in asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(2):1800485.
- [7] Garcia-Cardenas V, Armour C, Benrimoj SI, et al. Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(4):1134–1143.
- [8] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 6.3* [EB/OL]. (2022-02-01) [2022-04-30]. <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
- [9] González-Martin G, Joo I, Sánchez I. Evaluation of the impact of a pharmaceutical care program in children with asthma [J]. *Patient Educ Couns*, 2003, 49(1):13–18.
- [10] Almomani BA, Mayyas RK, Ekteish FA, et al. The effectiveness of clinical pharmacist's intervention in improving asthma

- care in children and adolescents: Randomized controlled study in Jordan[J]. Patient Educ Couns, 2017, 100(4): 728-735.
- [11] Stergachis A, Gardner JS, Anderson MT, et al. Improving pediatric asthma outcomes in the community setting: does pharmaceutical care make a difference? [J]. J Am Pharm Assoc (Wash), 2002, 42(5): 743-752.
- [12] 万慕媛, 卢庆红, 黎忠良, 等. 临床药师开展儿科哮喘门诊药学服务效果研究[J]. 江西医药, 2018, 53(11): 1318-1320.
- [13] 李志存, 秦又发, 翁浩杰, 等. 儿童哮喘临床药学服务模式实践初步研究[J]. 医学临床研究, 2016, 33(4): 658-660.
- [14] 蓝雪容, 曾旭钧, 李桥辉, 等. 临床药学服务干预对儿童支气管哮喘治疗的效果[J]. 今日药学, 2018, 28(2): 102-105.
- [15] 谢晓慧, 胡利华, 王晓玲, 等. 药学服务对哮喘患儿药物治疗依从性影响的研究[J]. 中国药学(英文版), 2010, 19(2): 130-135.
- [16] 郑慧漪. 多元化药学服务对支气管哮喘患儿用药依从性及病情控制的影响[J]. 中国医药科学, 2020, 10(22): 163-166.
- [17] 郭惠娟, 钟明, 叶旭辉, 等. 儿童支气管哮喘的药学服务及临床效果分析[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(1): 37-41.
- [18] 魏理, 蒙晓, 刘亮辉, 等. 药学服务辅助干预儿童支气管哮喘管理效果的临床研究[J]. 中国药房, 2014, 25(22): 2094-2096.
- [19] 程志宏, 谢永武, 陈彩云, 等. 珠海儿童支气管哮喘的药学服务模式效果研究[J]. 今日药学, 2014, 4(12): 890-893.
- [20] 陶兴茹, 汤昱, 裴保方, 等. 临床药学服务对儿童支气管哮喘治疗依从性及疗效的影响[J]. 中国合理用药探究, 2020, 17(10): 19-22.
- [21] Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, et al. Measuring quality of life in children with asthma [J]. Qual Life Res, 1996, 5(1): 35-46.
- [22] Hyland ME, Finnis S, Irvine SH. A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers [J]. Psychosom Res, 1991, 35(1): 99-110.
- [23] 李凡, 蔡映云, 王蓓玲, 等. 5分制成人哮喘生存质量评分表的检验[J]. 现代康复, 2001, 5(12): 7-9.
- [24] Adunlin G, Mahdadian S. The effectiveness of pharmacist interventions on asthma management: a systematic review [J]. J Asthma Allergy, 2012, 6(3): 264-273.
- [25] 胡利华, 向莉, 赵立波, 等. 药师进行儿童哮喘药物治疗管理的实践与思考[J]. 安徽医药, 2020, 24(11): 2306-2309.
- [26] 谢晓慧, 田硕涵, 王天晟, 等. 北京大学第一医院门诊哮喘药学服务的经验和启示[J]. 药品评价, 2014, 11(4): 8-14.

收稿日期: 2022-11-24 本文编辑: 任洁

启事

《临床药物治疗杂志》专业领域内公知公认的缩略语直接使用说明

为方便、简洁地使用本专业领域内的名词术语及其缩略语, 本刊特公布公知公认的部分缩略语, 作者在撰写文章时可以直接使用以下缩略语。以下为可直接使用的缩略语, 括号内为缩略语的全称。

1 英文缩略语

FDA(美国食品药品监督管理局); WHO(世界卫生组织); EMA(欧洲药品管理局); NCCN(美国国立综合癌症网络); ADR(药品不良反应); RCT(随机对照试验); ICU(重症监护病房); CT(计算机断层扫描); MRI(核磁共振成像); $t_{1/2}$ (半衰期); C_{\max} (最大血药浓度); AUC(药-时曲线下面积); WBC(白细胞); CYP(细胞色素 P450); BMI(体质指数); AST(天冬氨酸氨基转移酶); ALT(丙氨酸氨基转移酶); INR(国际标准化比值); IL(白细胞介素); Hb(血红蛋白); TNF- α (肿瘤坏死因子 α); HIV(人类免疫缺陷病毒); AIDS(获得性免疫缺陷综合征); COPD(慢性阻塞性肺疾病); PIC(经皮冠状动脉介入术); HBcAg(乙型肝炎核心抗原); HBeAg(乙型肝炎e抗原); HBsAg(乙型肝炎表面抗原); T_{\max} (血药浓度达峰时间); Ig(免疫球蛋白); PCR(聚合酶链反应); PD-L1(程序性死亡受体配体1); PD-1(程序性死亡受体1)。

2 中文缩略语

药动学(药物代谢动力学); 药效学(药物效应动力学); 彩超(彩色多普勒超声); 查体(体格检查); 电镜(电子显微镜); 放疗(放射治疗); 化疗(化学药物治疗); 光镜(光学显微镜); 活检(活组织检查); 胸片(胸部X线片); 心衰(心力衰竭)。

3 其他

除上述公知公认缩略语外, 其他名词术语请按照如下规则进行缩写: 原词过长, 一般超过4个汉字且在文中多次出现者, 可在第1次出现时写出全称, 在括号内写出缩略语(若为外文缩略语, 可在第1次出现时写出中文全称, 在括号内写出外文全称及其缩略语); 药品通用名不建议使用缩写(包括中文及英文)。

本说明从2023年第1期开始执行。