

应用创新方法管理肺结核患者治疗 提高服药依从性

姜世闻

自从有效抗结核病药物问世后,结核病的治疗进入了化疗时代,实施有效的治疗管理是治疗成败的关键。结核病患者的治疗管理是消除结核病控制策略中一项非常重要的内容,可改善患者治疗的依从性^[1]。

一、结核病治疗管理的历史沿革

结核病在不同时期由于技术发展水平的不同,其控制策略和手段不同,对患者的管理方式也随之有异。20 世纪 40 年代以前,肺结核的治疗以休息加营养为主;自进入化疗时代^[2],早期的化疗疗程多为 12~18 个月,患者居家服药,治疗依从性较差,治愈率低,治疗效果很不满意^[3]。从 1979 年起,北京市推行全程监督下不住院化疗[又称直接面视下的治疗(DOT)]^[4],至 1992 年覆盖率达到 98%,肺结核患者坚持规律用药率由原来的 40% 提高到 95% 以上^[5]。上海也在不断完善另一种结核病患者的治疗管理模式——全程管理化疗^[6],其实施规程是:化疗前患者要接受门诊医生结核病防治相关知识的宣传教育,并定期到门诊复诊;结核病防治机构(简称“结防机构”)的医生定期家庭访视,以保证患者规律用药。1992 年,中国政府首次利用世界银行贷款在包括河北省在内的 13 个省、市、自治区实施了世界银行贷款中国结核病控制项目(简称“卫 V 项目”);1993 年,我国自筹资金在包括河南省在内的 15 个省、市、自治区实施了卫生部加强与促进结核病控制项目。这两个项目地区均全面推行和应用医务人员直接面视下的短程化疗(DOTS)^[7],取得了举世瞩目的成效,被有关国际组织充分肯定,并在发展中国家推广应用^[8]。为此,DOT 开始逐渐被纳入全国结核病防治规划的主要措施中。中华人民共和国卫生部疾病控制司制定的《中国结核病防治规划实施工作指南(2002 年版)》^[9],中华人民共和国卫生部

疾病预防控制局、医政司、中国疾病预防控制中心制定的《中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版)》对肺结核患者的管理,尤其是对 DOT 的实施和管理作了更为详细的规定和要求^[10]。

二、DOT 在实施中存在的问题

尽管已经将 DOT 纳入国家规划的患者治疗管理策略,但通过现场考察、督导及国内研究发现实施 DOT 的比例还较低^[11-12]。2000 年 9 月由世界卫生组织和中国防痨协会联合开展的现场评估中,调查的 641 例涂阳肺结核患者中有 415 例(64.7%)采用 DOT。2004 年世界银行贷款-英国赠款中国结核病控制项目在辽宁、福建、河南、新疆 4 个省、自治区开展的社会评价报告显示,实际上在治疗过程中只有 57.2% 的患者在村医或家庭成员的督导下服药^[13]。2004 年重庆市对 401 例涂阳肺结核患者 DOT 的实施现状进行调查,结果仅有 64 例(16.0%)执行了 DOT^[11]。

近些年在中国的结核病防治工作中,DOT 在实施过程中出现的这些问题,表明 DOT 在中国难以全面推广。DOT 并不适合于每个地区或每例结核病患者,结核病患者对 DOT 持有不同的态度。有研究显示,大部分患者表示没有必要在医务人员的直接面视下服药^[11,13],原因在于其中一些患者认为吃药是自己的事,能够自觉地坚持服药;有的患者则表示医生的家访,可能会导致自己的隐私泄露,会受到歧视;还有一些患者认为督导服药很麻烦,会影响自己和医生的工作,因而不愿意接受医生监督。另外,对所有的结核病患者全部实行 DOT 将增加卫生系统和患者的负担。2015 年中国结核病患者发病数为 91.8 万例,仅次于印度和马来西亚,居世界第 3 位^[14],这就决定了我们对督导员的大量需求。由于中国卫生资源有限,对所有的肺结核患者每天一次的 DOT 管理是不堪重负的。尤其是对那些居住遥远或是工作时间与医务人员工作时间相冲突的患者实行 DOT 通常情况下是不可能的。Lienhardt 和 Ogden^[15]提出:患者对疾病所持的不同态度、过激的患者关怀变化、患者治疗费用的负担、社会歧视

的恶化、DOTS 策略的难以落实,以及更多干预措施的使用等,这些对于结核病防治都是不可持续的,因为这需要外部大量资金的支持。

因此,对肺结核患者实施单一的 DOT 治疗管理不仅要考虑到不同地区经济、地理和交通等因素的影响,还应结合患者的治疗意愿和医疗卫生服务费用等,这显然难以推行下去。虽然 DOT 已经成为目前世界卫生组织广泛推荐的一项最好的患者管理方式^[16],但在关于 DOT 的有效性方面仍有争议。有研究数据指出,在已经进行的 10 个试验中,DOT 并不比患者自我治疗管理更有效^[17]。也有研究提出,要达到 WHO 提出的 85% 的治疗完成率,仍然离不开其他干预措施的支持^[18-19]。另外,不是所有的患者都有必要实行 DOT。来自美国的一项对 122 例自我治疗管理的肺结核患者的服药研究显示,患者从非电子监测药盒中取异烟肼和对氨基水杨酸进行服药治疗 18~24 个月后,有 82.3% 的患者服药量达到了全疗程规定用药的 70%,有 60.7% 的患者服药量超过了全疗程规定用药的 90%^[20]。这表明治疗依从性好的患者能够让其采取自我治疗管理的方式,治疗依从性较差的患者需要辅以相关措施来确保其提高治疗依从性。中国每年发现并治疗的活动性肺结核患者约 180 万例,分布在全国各地,更需要针对不同的地区、不同的患者开展有针对性的治疗管理,而不必统一使用 DOT。

三、应用创新方法对肺结核患者进行治疗管理

(一)目前国际上的新理念

世界卫生组织极力推荐社区参与结核病防治,并为患者提供监测下的自我治疗管理的方式,社区工作者可通过监测记录了解患者的治疗依从性情况,集中精力关注那些依从性相对较差的患者,这样就不需要很多的督导人员,可减少人力的浪费。因此,我们需要探索一种新的结核病患者管理方法,以弥补 DOT 存在的不足;既能保证患者的依从性,又能使有限的卫生资源发挥更大的作用。为有效解决众多医疗卫生系统在为结核病患者提供 DOT 过程中所面临的问题,新的国际关怀标准已不再坚持为所有患者提供 DOT;但是明确规定医务人员不仅要制定正确的治疗方案,而且要能够评估患者对治疗管理的依从性,有针对性地在患者发生不规律服药的情况下及时干预^[21]。目前,全球推广的“消除结核病策略”^[1]已明确指出:“应当根据患者的意愿,对治疗过程进行管理,可以采用先进的技术和手段进行管理”。世界卫生组织^[22]在关于抗结核药物

敏感肺结核患者治疗与关怀指南中已经指出,电子药盒和手机短信提醒有助于提高患者治疗的依从性。

(二)探讨新的患者管理模式

为探索肺结核患者治疗管理的新手段,在“中国卫生部-盖茨基金会结核病防治合作项目”的支持下,中国于 2010 年开始研究利用新方法进行肺结核患者治疗管理的可行性和可操作性,以找出对不同患者进行治疗管理的适宜手段。此次研究是在重庆、江苏、黑龙江和湖南 4 个省的 36 个县(区)开展的,通过采用电子药盒和手机技术,在不同地理条件、经济状况下对肺结核患者进行治疗管理。这种模式与 DOT 相比,不仅患者和医务人员能够接受,而且易于操作,降低了人力和物力的成本,提高了患者的治疗依从性,最大可能确保患者完成规定疗程。目前,此项研究已经完成了试点工作,初步结果显示:电子药盒和手机短信在技术上的应用已成熟,医务人员和患者均能接受,大部分患者能按时服药,有较好的依从性^[23]。为此,《“十三五”全国结核病防治规划》提出:充分利用创新方法和手段,包括移动互联网等新技术为患者开展随访服务,提高患者治疗依从性^[24]。

1. 电子药盒技术:我们自行设计的电子药盒是具有容纳药物和监测取药记录的电子产品,可以定时提醒患者服药,同时提示患者按时到结防机构随访取药。对于自愿参与研究的肺结核患者,我们为其提供电子药盒,装上 1 个月药量的抗结核药品,并根据患者的要求设定药盒提醒服药时间。由电子药盒辅助患者进行自我治疗管理,患者每次打开药盒服药的情况都会自动记录。每月患者要携带药盒到结防机构随访取药,由结防机构收集电子药盒中的服药记录并评估患者的依从性。尽管电子药盒的服药记录无法证明患者每次取出的药物被服用,但与别的方法相比,其能够较准确地评估患者的治疗依从性。如果服药记录显示患者有漏服药现象,则根据漏服次数,由乡、村医生采用不同的激励措施对患者进行治疗管理。具体做法为:对每月漏服药 3~6 次的患者采用加强访视的管理措施,村医每周访视患者 1 次;对每月漏服药 7 次及以上者或在加强访视管理下又出现每月漏服药 3~6 次的患者,改为严格的医务人员面视下督导服药,即实施 DOT。

许多研究也表明,应用电子药盒能够记录日常服药剂量和时间,但患者的服药依从性随着药物剂量的上升而下降^[25]。加拿大研究人员用电子药盒

对 104 例潜伏性结核感染 (LTBI) 的患者治疗依从性进行了研究,发现 LTBI 患者的治疗完成率与第 1 个月的取药率密切相关;另外,每天在相同时间取药的患者更可能完成治疗^[26]。然而,在海地进行的对活动性结核患者的监测研究显示:“在前 11 周内治疗依从性 $\geq 90\%$ 的患者”在 1 年内显示出较好依从性的概率是“在前 11 周内治疗依从性 $< 90\%$ 的患者”的 3 倍,并且“在前 11 周内治疗依从性 $< 90\%$ 的患者”治疗失败的概率是“在前 11 周内治疗依从性 $\geq 90\%$ 的患者”的 6 倍。这些研究显示,早期进行药物服用监测记录能够帮助预测患者的依从性及治疗失败情况^[27]。

2. 手机短信技术:随着中国移动信息产业的迅速发展,手机的普及和使用已相当广泛。中国城乡的手机用户数目庞大,即使在偏远的农村地区,手机信号也能够覆盖。这种发达的手机通讯技术为治疗和管理结核病患者提供了契机。在此次研究中,我们可以通过手机短信系统,按照患者的意愿定期向其发送提醒服药的短信。患者接到服药提醒短信后,开始服药并向系统回复短信,表示已服药。在患者服药期间,短信系统会不定期向患者发送有关健康教育的信息,同时按时提醒患者到结防机构进行随访取药。患者每月服药后,要到结防机构进行取药;同时结防人员根据患者当月的短信回复记录,作为患者的服药记录来判断患者的漏服药情况(即依从性)。如果服药记录显示患者有漏服药现象,则根据漏服次数,由乡、村医生对患者采用不同的激励措施进行治疗管理。具体做法为:对每月漏服药 3~6 次的患者采用加强访视的管理措施,村医每周访视患者 1 次;对每月漏服药 7 次及以上者或在加强访视管理下又出现每月漏服药 3~6 次的患者,改为严格的医务人员面视下督导服药,即实施 DOT。

既往文献表明:为肺结核患者设置提醒物(如卡片),提供服药剂量、方法和时间的说明,并将提醒物放在患者能经常看到的地方(如床头、饭桌、刷牙杯旁等),是提高依从性的良好措施之一。Sonnenberg 等^[28]研究表明,为患者提供关于药物服用说明的卡片后,结核病患者服药的依从性从 62.0% 提高到 88.0%~93.0%。也有研究报道,在发现患者没有按时去医院取药时就给予其 2 次写信提醒的干预,如此对于提高患者服药依从性有很好的效果^[29]。另一篇相关研究中提到,对试验组中 29 例中断治疗者采取写信提醒的干预,其中有 17 例(58.16%)能够回医院继续接受治疗,而对照组中 31 例中断治疗

者中仅有 4 例(12.19%) 在没有采取任何措施的前提下能够回医院接受治疗^[30]。国内研究人员使用手机短信督导患者服药,在提高患者的依从性方面也起到了积极的作用^[31-32]。

综上所述,世界卫生组织和我国“十三五”结核病防治规划都推荐使用新的方法进行肺结核患者督导服药管理。根据目前的研究进展和我国的实践经验,电子药盒和手机短信提醒患者服药和随访管理是优先推荐的方法,以提高患者服药的依从性。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [2] 《中国结核病学科技发展史》编委会. 中国结核病学科技发展史. 北京: 当代中国出版社, 1997.
- [3] 宋文虎, 肖成志, 宋礼章. 结核病学进展(第二辑). 北京: 北京科学技术出版社, 1996.
- [4] 张立兴, 吴基成, 吕淑美, 等. 农村不住院肺结核病人全面监督化学疗法研究的初步结果. 中国防痨通讯, 1980, 2(1): 13.
- [5] 王陇德, 刘剑君, 姜世闻. 结核病防治. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004.
- [6] 严碧涯, 端木宏谨. 结核病学. 北京: 北京出版社, 2003: 1420-1429.
- [7] 赵丰曾. 结核病人的治疗与管理——DOTS 策略. 中国预防医学杂志, 2001, 2(2): 86-89.
- [8] 蔡纪明, 陈贤义. 中国结核病控制工作典范. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [9] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国结核病防治规划实施工作指南. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2002.
- [10] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009.
- [11] 胡代玉, 汪涛, 刘晓云, 等. 重庆市涂阳肺结核病人直接面视下服药的实施现状与影响因素分析. 中国卫生资源, 2006, 9(5): 219-221.
- [12] 陈静, 胡代玉, 汪洋, 等. 对涂阳肺结核病人实施直接面视下服药影响因素定性研究. 现代预防医学, 2006, 33(11): 2024-2026.
- [13] 中华人民共和国卫生部疾病控制司, 中华人民共和国卫生部国外贷款办公室, 中国疾病预防控制中心, 等. 中国结核病控制项目社会评价研究报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005.
- [14] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [15] Lienhardt C, Ogden JA. Tuberculosis control in resource-poor countries: have we reached the limits of the universal paradigm? Trop Med Int Health, 2004, 9(7): 833-841.
- [16] Bastian I, Stapledon R, Colebunders R. Current thinking on the management of tuberculosis. Curr Opin Pulm Med, 2003, 9(3): 186-192.
- [17] Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev, 2006, (2): CD003343.
- [18] Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. Lancet, 2000, 355 (9212): 1345-1350.
- [19] Volmink J, Garner P. Interventions for promoting adherence

- to tuberculosis management. Cochrane Database Syst Rev, 2000, (4): CD000010.
- [20] Moulding T, Onstad GD, Sbarbaro JA. Supervision of outpatient drug therapy with the medication monitor. Ann Intern Med, 1970, 73(4): 559-564.
- [21] World Health Organization. International standards for tuberculosis care-diagnosis, treatment, public health. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [22] World Health Organization. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [23] Liu X, Lewis JJ, Zhang H, et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. PLoS Med, 2015, 12(9): e1001876.
- [24] 中华人民共和国国务院办公厅. 中华人民共和国国务院办公厅关于印发“十三五”全国结核病防治规划的通知[EB/OL]. (2017-02-01) [2017-05-20]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/16/content_5168491.htm.
- [25] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther, 2001, 23(8): 1296-1310.
- [26] Menzies D, Dion MJ, Francis D, et al. In closely monitored patients, adherence in the first month predicts completion of therapy for latent tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis, 2005, 9(12): 1343-1348.
- [27] Moulding TS, Caymities M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6(4): 313-319.
- [28] Sonnenberg P, Ross MH, Shearer SC, et al. The effect of dosage cards on compliance with directly observed tuberculosis therapy in hospital. Int J Tuberc Lung Dis, 1998, 2(2): 168-171.
- [29] Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. Indian J Tuberc, 1993, 40(4): 185-190.
- [30] Volmink J, Garner P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. BMJ, 1997, 315(7120): 1403-1406.
- [31] 施乐君, 金积满. 电话或手机短信随访对提高肺结核患者抗结核治疗疗效的作用. 中国现代医生, 2013, 51(1): 119-120.
- [32] 陆峰, 徐红, 符剑. 应用手机短信管理肺结核患者依从性调查分析. 中国防痨杂志, 2012, 34(10): 651-654.

(收稿日期:2017-05-26)

(本文编辑:李敬文)

第二届结核病防治服务体系建设研讨会征文通知

中国防痨协会、《中国防痨杂志》期刊社和同济大学附属上海市肺科医院、武汉市肺科医院(武汉市结核病防治所)经协商,决定于2017年8月在哈尔滨联合主办“第二届结核病防治服务体系建设研讨会”。本届会议大会名誉主席:刘剑君、王黎霞教授;大会主席:肖和平、唐神结、王卫华教授。会议组委会将邀请国内著名结核病预防控制专家及临床专家就结核病防治工作新进展及结核病防治体系建设进行专题学术讲座和书面交流,共同研讨目前在结核病防治工作中遇到的新情况和新问题,提高对结核病防治工作形势与任务的认识,促进我国结核病防治服务体系的建设发展,从而达到进一步降低结核病发病率和死亡率、控制结核病疫情的目的。具体征文内容与要求通知如下。

一、征文内容

与结核病防治服务体系建设有关的论著、专家论坛、综述、学术争鸣等均可投稿。具体内容包括:我国结核病防治服务体系运行的经验与存在的问题;结核病基础研究与临床应用研究,结核病诊治和防控新技术、新方法、新经验,及其在建设结核病防治服务体系中的作用与地位;我国目前形势下DOTS的发展与展望以及结核病防治实践经验与观念更新对于结核病防治服务体系建设的重要性,等等。

二、征文要求

1. 投稿形式为全文+800字左右的摘要,摘要包括目的、方法、结果和结论4个方面,也可仅提供符合上述要求的摘要。

2. 具体要求:(1)未在国内外公开发行人刊物上发表的论文(请在文题上方注明未公开发表,未一稿多投);(2)全文

4000字以内,编排顺序为:题目、单位、邮编、姓名、中文摘要、正文、参考文献;(3)本次会议征文不接收通过邮局邮寄的纸质版论文,请提供Word格式文件:题目3号黑体、正文5号宋体,单倍行距;(4)征文请通过Email发送给孟莉编辑(邮箱:mengli201511@163.com),邮件主题注明“防治体系建设会议征文”;(5)请务必附第一作者与通信作者的通信地址、联系电话(单位、住宅)、手机、Email,以便及时联系。联系地址:北京市西城区东光胡同5号(邮编:100035)。联系人:孟莉,手机:13691399655;电话(传真):010-62257587。

3. 入选论文将纳入会议《论文汇编》,优秀论文将由大会学术委员会推荐进行大会交流并刊登于《中国防痨杂志》或《结核病与肺部健康杂志》。参加会议者均可获得国家级医学继续教育学分证书。

4. 征文截稿日期:2017年7月15日(以Email投递日期为准)。

三、其他

会议欢迎无投稿但希望与会了解我国结核病防治体系建设进展与展望的专家积极报名参加会议,报名联系人:孟莉编辑,邮箱:mengli201511@163.com。会议盖章的纸质版正式通知将在会前1个月寄给征文投稿及报名参加会议的专家。

中国防痨协会

《中国防痨杂志》期刊社

同济大学附属上海市肺科医院

武汉市肺科医院