

# “医防合作”模式下实施 DOT 对耐多药肺结核患者不同治疗转归的分析

代晓琦 阮云洲 李仁忠 苏伟 王黎霞

**【摘要】 目的** 分析在“医防合作”模式下对耐多药肺结核患者进行直接面视下督导化疗的实施情况,为耐多药肺结核患者的防治服务体系建设提供参考意见。**方法** 选择中国国家卫生和计划生育委员会-盖茨基金会结核病防治合作项目“医防合作子项目”4 个调查现场为研究地区,该项目纳入治疗患者 172 例。排除死亡和接受治疗不满 1 个月的患者,其余 146 例患者作为研究对象。2015 年 1 月至 2016 年 6 月,由经过培训的调查人员使用统一的个案调查表,对患者进行回顾性调查,共 94 例患者接受调查。将接受调查的患者分为治疗成功(治愈和完成治疗)和治疗未成功患者(失败、丢失、未评估)两类进行分析。**结果** 接受调查的 94 例患者完成 1 个月以上注射期治疗(治疗成功患者 60 例,63.83%;治疗未成功患者 34 例,36.17%),治疗成功与未成功患者的注射药物皆主要存放于村卫生室和(或)社区卫生服务站,分别占 75.00%(45/60)、55.88%(19/34),差异有统计学意义( $\chi^2=3.65$ ,  $P=0.056$ );口服药物在两类患者中分别主要存放于村卫生室和(或)社区卫生服务站及患者家中,分别占 56.67%(34/60)、61.76%(21/34),差异有统计学意义( $\chi^2=2.95$ ,  $P=0.086$ )。治疗成功与未成功的患者中分别有 13.33%(8/60)和 29.41%(10/34)发生过漏注射药物,差异有统计学意义( $\chi^2=3.62$ ,  $P=0.057$ );分别有 13.33%(8/60)和 38.24%(13/34)的患者漏服药,差异有统计学意义( $\chi^2=7.76$ ,  $P=0.005$ );88 例患者完成注射期治疗并接受 1 个月以上非注射期治疗(治疗成功患者 60 例,68.18%;治疗未成功 28 例,31.82%),两类患者的口服药存放处主要为家里,分别占 51.67%(31/60)、71.43%(20/28),差异有统计学意义( $\chi^2=3.06$ ,  $P=0.080$ );11.67%(7/60)的治疗成功患者和 35.71%(10/28)的未治疗成功患者发生过漏服药,差异有统计学意义( $\chi^2=7.08$ ,  $P=0.008$ )。口服药 DOT 方式在注射期和非注射期的治疗成功(自服药物分别占 55.00%,33/60;66.67%,40/60)和未成功患者(自服药物分别占 64.71%,22/34;71.43%,20/28)中均主要为自服药。**结论** 药物存放在家中及漏服药等情况会对患者的治疗转归产生负面影响;为保证患者治疗管理工作,应加强基层公共卫生服务体系建设与人员培训,促使参与治疗管理的机构密切配合,完善和改进耐多药结核病患者的管理体系。

**【关键词】** 结核,肺; 结核,抗多种药物性; 卫生服务管理; 治疗结果; 对比研究

**Analysis on the DOT management of multidrug-resistant tuberculosis patients with different treatment outcomes based on the comprehensive programme** DAI Xiao-qi, RUAN Yun-zhou, LI Ren-zhong, SU Wei, WANG Li-xia. National Center for Tuberculosis Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: RUAN Yun-zhou, Email: ruanyunzhou@chinatb.org; LI Ren-zhong, Email: lirenzhong@chinatb.org

**【Abstract】 Objective** To analyze the implementation situation of DOT management of multidrug-resistant tuberculosis based on the comprehensive programme which provided universal access to diagnosis, treatment, and follow-up for MDR-TB in four Chinese cities, and to identify the existing problems and the reasons. **Methods** The four research sites of the comprehensive programme of China-Gates TB Project were the study sites. One hundred and seventy-two were enrolled in the comprehensive programme. Excluding died patients and patients who undergoing treatment less than 1 month, the remaining 146 patients were the research objects. From January 2015 to June 2016, we designed the questionnaire by expert consultation, and retrospectively investigated MDR-TB patients with standardized ADR questionnaire. A total of 94 patients were investigated. We divided the patients into two categories, patients who were successful/unsuccessful treated. **Results** Ninety-four patients administrated injectable

agent more than 1 months. Injectable drugs were typically preserved in village clinics/community health service stations (75.00%, 45/60; 55.88%, 19/34;  $\chi^2 = 3.65$ ,  $P = 0.056$ ). Oral medicine of successfully treated patients were typically preserved in village clinics/community health service stations, and at home of unsuccessfully treated patients (56.67%, 34/60; 61.76%, 21/34;  $\chi^2 = 2.95$ ,  $P = 0.086$ ). 13.33% (8/60) of successfully treated patients and 29.41% (10/34) of others missed the injectable drugs respectively ( $\chi^2 = 3.62$ ,  $P = 0.057$ ). 13.33% (8/60) of successfully treated patients and 38.24% (13/34) of others missed the oral drugs respectively ( $\chi^2 = 7.76$ ,  $P = 0.005$ ). Eighty-eight patients administrated oral drugs more than 1 months in the continuation phase. Oral drugs were typically preserved at home (51.67%, 31/60; 71.43%, 20/28;  $\chi^2 = 3.06$ ,  $P = 0.080$ ). 11.67% (7/60) of successfully treated patients and 35.71% (10/28) of others missed the drugs respectively ( $\chi^2 = 7.08$ ,  $P = 0.008$ ). Patients who missed the oral drugs mostly were self-administrative treatment. **Conclusion** Drug housed at home and missed medicine will affect the treatment outcome in patients with a negative impact. We should strengthen the construction of basic public health service system and staff training program, and improve the medical cooperative system, and complete the MDR management system.

**【Key words】** Tuberculosis, pulmonary; Tuberculosis, multidrug-resistant; Health services administration; Treatment outcome; Comparative study

对异烟肼和利福平耐药的菌株感染引起的耐多药结核病(MDR-TB)<sup>[1]</sup>已成为全球结核病控制的主要威胁和难题<sup>[2]</sup>。2015 年,WHO 估算 2014 年全球新发 MDR-TB 患者 48 万例,死亡 19 万例。我国作为 22 个高负担国家之一,MDR-TB 患者例数位居全球第二,每年新发 MDR-TB 患者 10 万例<sup>[2]</sup>。

MDR-TB 患者的治疗疗程长,易出现不良反应;参与管理的机构多,致其治疗管理难度增大;全程规范的治疗管理是保证 MDR-TB 患者治疗成功的关键环节<sup>[3]</sup>;直接面视督导下化疗(服药)(directly observed therapy, DOT)是一种能够有效地治疗结核病,防止复发和耐药结核分枝杆菌产生的治疗管理策略。我国从 2011 年起,采用“先住院后门诊”、“县(区)推荐、地(市)诊疗、社区管理患者的治疗管理模式”,为保证治疗效果,在患者住院期间及出院后分别进行 DOT,涉及到地市定点医疗机构、地市和县级疾病预防控制中心(简称“疾控”)机构,以及社区和(或)村卫生室,做好三者之间的工作、联系上的衔接,与全程规范治疗的实现密切相关。同时,在此基础上,以医务人员为主,对患者开展 DOT,可以提高患者治疗依从性、确保患者全程规律服药<sup>[4]</sup>。由此可见, DOT 在 MDR-TB 患者的治疗过程中十分重要。

中国卫生部-盖茨基金会结核病防治项目《医院与疾控系统合作管理耐多药肺结核试点研究》(简称“医防合作”子项目),采用了包含诊断、治疗和随访服务的“医防合作”综合模式<sup>[5]</sup>。该模式的特点是建立一个以患者为中心的治疗管理服务体系,在地市级卫生行政部门的领导和协调下,明确定点医疗机构、地市和(或)县级疾控机构、社区和(或)村卫生室的各方职责,并建立“医防合作”机制。本研究依托

该研究现场,探讨在此模式下的 DOT 实施情况,发现实施过程中的问题,探讨问题可能产生的原因及其对患者治疗转归的影响,为 MDR-TB 患者的防治服务体系建设提供参考意见。

## 对象和方法

### 一、研究地区

综合考虑经济发展状况、规模及地域范围,选择中国 4 个中等三线城市,包括内蒙古自治区呼和浩特市(华北)、河南省开封市(华中)、江苏省连云港市(华东)和重庆市永川区(华西)作为研究地区。

### 二、研究对象及相关定义

1. 研究对象选择标准:“医防合作”子项目在 2011 年 1 月 1 日至 2012 年 1 月 1 日实施,4 个研究地区确诊并纳入治疗的耐多药患者或耐利福平的结核病患者共 172 例,截至 2014 年 10 月底,纳入项目治疗的患者已经全部完成疗程。排除死亡(12 例)和接受治疗不满 1 个月的患者(14 例),其余 146 例患者作为研究对象,其中 94 例接受调查(其余患者因为无法联系或不愿前来接受调查等原因而未能接受调查);接受调查的患者中有治疗成功的患者(治愈和完成治疗)60 例,治疗未成功的患者(失败、丢失、未评估)34 例,治疗疗效的定义同 WHO 新修订的《结核病定义和报告框架(2013 修订版)》<sup>[6]</sup>。

2. 患者的一般情况:94 例患者中,男 69 例(73.40%),女 25 例(26.60%);年龄主要集中在 45~岁组(44.68%);初治患者 20 例(21.28%),复治患者 74 例(78.72%)(表 1)。

### 三、研究方法

1. 治疗管理:使用 WHO 推荐的标准化耐多药肺结核治疗方案,全疗程分为注射期(6 个月)和非

表 1 接受调查的 94 例 MDR-TB 患者的一般情况

一般情况	例数	构成比(%)
性别		
男	69	73.40
女	25	26.60
年龄组(岁)		
15~	18	19.15
30~	18	19.15
45~	42	44.68
≥60	16	17.02
登记分类		
初治	20	21.28
复治	74	78.72

注射期(18 个月)(或称强化期和继续期)。全疗程患者均接受 DOT;督导人员经过正规培训。采取先住院治疗后续门诊随访的方式,住院时间一般为 2 个月,可根据病情进行适当调整,但不少于 2 周;住院期间主管医生或护士负责患者直接面视下督导服药;出院后,就近原则安排患者的督导服药地点,督导医生负责患者每天直接面视下督导服药和注射。

2. 调查设计:回顾性调查,通过咨询结核病防控领域、统计学领域专家并且进行预调查,设计完成患者个案调查表,选择有结核病控制和临床经验的专业人员作为现场调查人员,在调查前统一进行培训。在 2015 年 1 月至 2016 年 6 月期间,对纳入研究的患者进行个案调查;内容包括:患者基本信息、DOT 实施情况、DOT 场所、注射期和非注射期 DOT 执行情况及患者服药情况等。

3. 质量控制:本研究共发出和收回问卷 94 份,回收率 100.00%;且在个案调查表收集后,及时核查漏缺项,并就患者治疗期间随访情况、服药情况等信息与医疗机构信息系统中的记录进行核对。问卷核对后,采用双录入的方式录入 EpiData 3.1 数据库,并抽取 10%的问卷进行复核。

四、统计学分析

建立 EpiData 数据库,运用 SAS 9.3 软件对数据进行统计学分析。一般情况采用描述性分析方法;计数资料采用  $\chi^2$  检验,当理论频数 $<1$  时,使用 Fisher 精确概率检验,检验水准  $\alpha=0.10$ 。

结 果

1. 注射期患者治疗管理情况:纳入调查的 94 例患者均已接受 1 个月以上注射期治疗(89 例患者

完成了注射期治疗);其中治疗成功患者 60 例(63.83%),治疗未成功患者 34 例(36.17%)。治疗成功与未成功患者注射药物存放处皆主要为村卫生室和(或)社区卫生服务站,分别占 75.00%(45/60)、55.88%(19/34),差异有统计学意义( $\chi^2=3.65, P=0.056$ );治疗成功患者口服药物的存放处主要为村卫生室和(或)社区卫生服务站(56.67%, 34/60),未成功患者主要为存放在家里(61.76%, 21/34),差异有统计学意义( $\chi^2=2.95, P=0.086$ )。治疗成功的患者中有 13.33%(8/60)发生过漏注射药物,主要原因为注射部位疼痛和出现不良反应;治疗未成功的患者中有 29.41%(10/34)发生过漏注射药物,主要原因为忘记注射;两者比较差异有统计学意义( $\chi^2=3.62, P=0.057$ )。治疗成功的患者中有 13.33%(8/60)出现漏服药;治疗未成功的患者中有 38.24%(13/34)出现漏服药(主要原因均为忘记服药,个别为不良反应或经济困难),两者比较差异有统计学意义( $\chi^2=7.76, P=0.005$ )。口服药方式主要为自服药物,在治疗成功的患者中占 55.00%(33/60),在治疗未成功的患者中占 64.71%(22/34),两者比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.84, P=0.359$ )。21 例漏服药患者中多数为自服药物者(71.43%,15/21)(表 2)。

2. 非注射期患者治疗管理情况:接受调查的患者中,共有 88 例患者完成注射期治疗并接受 1 个月以上非注射期治疗(69 例患者完成了全程治疗);其中治疗成功患者 60 例(68.18%),治疗未成功 28 例(31.82%)。两类患者口服药存放处皆主要为家里,分别占 51.67%(31/60)和 71.43%(20/28),差异有统计学意义( $\chi^2=3.06, P=0.080$ )。治疗成功的患者中有 11.67%(7/60)发生过漏服药,主要原因为忘记服药;治疗未成功的患者中有 35.71%(10/28)发生过漏服药,主要原因为忘记服药,个别为不良反应或经济困难;两者比较差异有统计学意义( $\chi^2=7.08, P=0.008$ )。口服药方式均主要为自服药物,在治疗成功的患者中占 66.67%(40/60);治疗未成功的患者中占 71.43%(20/28);两者比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.20, P=0.655$ )。17 例漏服药患者多数为自服药物者(82.35%,14/17)(表 3)。

讨 论

文献[7](WHO)中提到 MDR-TB 的治疗管理模式有住院、门诊和社区 3 种治疗管理模式;我国台湾地区采用住院与社区结合的治疗模式,住院治疗

表 2 注射期治疗管理情况在两类患者中的统计分析

治疗管理情况	治疗成功患者(60 例)		治疗未成功患者(34 例)		$\chi^2$ 值	P 值
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
注射药存放处					3. 65	0. 056
村卫生室和(或)社区卫生服务站	45	75. 00	19	55. 88		
家里	15	25. 00	15	44. 12		
漏注射药物					3. 62	0. 057
有	8	13. 33	10	29. 41		
无	52	86. 67	24	70. 59		
口服药存放处					2. 95	0. 086
村卫生室和(或)社区卫生服务站	34	56. 67	13	38. 24		
家里	26	43. 33	21	61. 76		
漏服药					7. 76	0. 005
有	8	13. 33	13	38. 24		
无	52	86. 67	21	61. 76		
口服药 DOT 情况					0. 84	0. 359
医生督导服药	27	45. 00	12	35. 29		
自服药	33	55. 00	22	64. 71		

表 3 非注射期治疗管理情况在两类患者中的统计分析

治疗管理情况	治疗成功患者(60 例)		治疗未成功患者(28 例)		$\chi^2$ 值	P 值
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
口服药存放处					3. 06	0. 080
村卫生室和(或)社区卫生服务站	29	48. 33	8	28. 57		
家里	31	51. 67	20	71. 43		
漏服药					7. 08	0. 008
有	7	11. 67	10	35. 71		
无	53	88. 33	18	64. 29		
口服药 DOT 情况					0. 20	0. 655
医生督导服药	20	33. 33	8	28. 57		
自服药	40	66. 67	20	71. 43		

2 周至 2 个月后,转诊到社区继续治疗,其中包括了 DOT 关怀员负责送药和 DOT 护士进行电话督导;拉脱维亚则要求患者在病房内隔离治疗,直至痰菌阴转后方能出院,全程治疗都在 DOT 下进行;我国《耐多药肺结核防治管理工作方案》<sup>[3]</sup>中指出,对 MDR-TB 患者要实施在医务人员或经培训的督导员 DOT。在实施 DOT 后,结核病防治工作取得显著的效果,但在实施过程中也存在很多问题。笔者对研究对象进行了 DOT 情况的个案调查,并且根

据治疗阶段(注射期和非注射期)的不同分别进行了统计分析。

研究发现,注射期两类患者的注射药物存放处主要为村卫生室和(或)社区卫生服务站;口服药存放在治疗成功患者中主要为村卫生室和(或)社区卫生服务站,治疗未成功患者为家中。可能原因为本次项目采用先住院治疗后门诊随访的方式进行,且注射期需在医务人员帮助下使用注射药物,因此在此治疗阶段大多数患者将注射药物及口服药一同

存放在医疗机构,药物管理相对规范;另外,治疗成功患者将口服药存放在医疗机构的情况多于未成功患者。由此可见,药物的规范管理可能对患者的治疗转归产生影响。

本次调查中,注射期治疗成功与未成功患者的漏注射药物情况差异有统计学意义( $\chi^2=3.62, P=0.057$ ),且不同治疗阶段治疗成功和未成功患者之间漏服药物情况差异也均有统计学意义(注射期: $\chi^2=7.76, P=0.005$ ,非注射期: $\chi^2=7.08, P=0.008$ ),未治疗成功的患者漏注射、漏服药物比例皆高于治疗成功的患者。由此提示,漏用药物可能会对患者的治疗转归产生负面影响。

注射期和非注射期治疗成功与未成功的多数患者处于自服药物的状态,医生督导服药的比例均较低,注射期不到 1/2,非注射期仅为 1/3。在其他研究也有提到仅 29% 的 MDR-TB 患者整个治疗过程都在面视下服药<sup>[8]</sup>,医生面视下服药者只占 11.8%<sup>[9]</sup>,且治疗未成功的患者中自服药物比例略高于治疗成功患者。另外,出现漏服药物者大多数为自服药物患者;可见由于自服药物无人监督,可能更易出现漏服药物的情况,从而影响治疗转归。因此,应重视患者漏服药物的情况,可以通过工作人员提醒等方式保证其规律服药<sup>[10]</sup>。

本研究个案调查发现,出现上述现象的可能原因是由于基层结核病防治服务体系相关人员对患者的督导工作力度不够,导致无法及时了解患者服药情况或在出现药物不良反应时不能有效处理而停止用药。另外,由于医务人员的缺乏,患者经济负担重、交通不便等因素的影响,也会在 DOT 的实施过程中出现问题,使医务人员在工作中难以实现 DOT<sup>[11-13]</sup>。针对出现的这些情况,地(市)和(或)县(区)级疾控机构应加强对基层工作人员的督导和培训,并加强与定点医疗机构的联系,利用其技术和人才优势对基层人员就不良反应的诊断处理等方面进

行培训学习,提高他们的专业工作能力;同时结合当地情况,采取合适的激励措施,如将 MDR-TB 的治疗管理纳入基本公共卫生服务体系,以提高医务人员的积极性,从而保证 MDR-TB 患者的规范化治疗管理。

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [3] 王宇. 耐多药肺结核防治管理工作方案. 北京:军事医学科学出版社, 2012:16-17.
- [4] 马艳,杜建,刘宇红,等. 移动医疗在结核病患者管理中的作用. 中国防痨杂志, 2016, 38(7):527-530.
- [5] Li R, Ruan Y, Sun Q, et al. Effect of a comprehensive programme to provide universal access to care for sputum-smear-positive multidrug-resistant tuberculosis in China: a before-and-after study. Lancet Glob Health, 2015, 3(4): e217-228.
- [6] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [7] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [8] 闫赞. 中国 5 城市耐多药肺结核患者诊治及管理现状研究. 济南:山东大学, 2010.
- [9] 边学峰. 中国耐多药结核病防治体系现状、问题与对策研究. 济南:山东大学, 2011.
- [10] 徐佳薇,胡代玉,张拓红,等. 改善结核病人规则服药依从性的定性研究. 重庆医科大学学报, 2007, 32(9):977-979.
- [11] Smith MK, Henderson-Andrade N. Facing the health worker crisis in developing countries: a call for global solidarity. Bull World Health Organ, 2006, 84(6): 426.
- [12] Muture BN, Keraka MN, Kimuu PK, et al. Factors associated with default from treatment among tuberculosis patients in Nairobi province, Kenya: a case control study. BMC Public Health, 2011, 11: 696.
- [13] 初庆. 山东省全球基金耐多药结核病控制项目实施现状研究. 济南:山东大学, 2015.

(收稿日期:2016-09-05)

(本文编辑:薛爱华)