

南通市全球基金耐多药结核病项目患者治疗情况分析

马俊锋,王小平*,陆峰,符剑

(南通市疾病预防控制中心,江苏 南通 226000)

[摘要] 目的:分析南通市第 7 轮中国全球基金结核病项目患者治疗情况,为今后耐多药肺结核患者的管理与治疗提供参考依据。方法:通过中国疾病预防控制中心信息系统结核病管理信息子系统,分析 2009 年 10 月 1 日~2014 年 6 月 30 日南通市确诊的耐多药肺结核患者纳入治疗及治疗转归情况。结果:共确诊 234 例耐多药肺结核患者,174 例纳入项目进行标准化方案治疗,纳入率 74.4%。144 例达到 24 个月疗程的耐多药肺结核治疗患者中,90 例完成治疗疗程,占 62.5%。完成 24 个月标准化方案治疗且在疗程后 12 个月进行至少 5 次痰结核分枝杆菌培养共 78 例,治愈率 71.8%;<30 岁年龄组治愈率最高为 80.0%,30~59 岁年龄组治愈率最低为 33.3%;不同登记分类中,初治失败治愈率最高为 100.0%,复治失败治愈率最低为 57.1%。不同性别、年龄组和不同登记类别的治愈率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:耐多药肺结核疗程长,治愈率低,费用高,政府应加大对耐多药结核病防治经费的投入,提高患者治疗依从性。同时遵循早期规律、全程、联合、适量用药,规范治愈结核病,减少耐药结核病的发生。在确保有高质量的抗结核药物的不间断供应的同时,尽早对患者进行标准化或个性化治疗,提高耐多药肺结核治愈率。

[关键词] 耐多药肺结核;全球基金;治疗转归;标准化治疗

[中图分类号] R521

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)05-757-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150536

耐多药结核病(MDR-TB)是指结核病患者感染的结核杆菌(MTB)在体外被证实至少同时对异烟肼和利福平耐药。MDR-TB 比 MTB 敏感株引起的结核病更加难治,且具有治疗时间长、治疗难度大、治疗费用高、病死率更高等特点。为减轻耐多药结核病患者经济负担,提高治疗依从性,积极应对耐多药结核病疫情,南通市于 2009 年 10 月开始实施第 7 轮中国全球基金结核病项目(以下简称“项目”),现将项目实施以来耐多药结核病患者纳入治疗及治疗转归情况报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

利用中国疾病预防控制中心信息系统结核病管理信息子系统,调查第 7 轮中国全球基金结核病项目期间(2009 年 10 月 1 日~2014 年 6 月 30 日)南通市确诊的耐多药肺结核患者。

1.2 方法

1.2.1 耐多药肺结核患者确诊

对痰涂片阳性的所有耐多药肺结核可疑者,用

改良罗氏培养法进行抗酸杆菌培养,阳性培养物送经江苏省参比实验室验收批准的南通市疾控中心结核病实验室或南通市肺科医院进行菌种鉴定,用比例法进行分枝杆菌药物敏感试验,对异烟肼和利福平同时耐药的肺结核患者。

1.2.2 治疗策略

采用项目要求的标准化治疗方案:强化期,吡嗪酰胺(Z)、卡那霉素(Km)或卷曲霉素(Cm)、左氧氟沙星(Lfx)、丙硫异烟胺(Pto)、对氨基水杨酸(PAS);继续期,吡嗪酰胺(Z)、左氧氟沙星(Lfx)、丙硫异烟胺(Pto)、对氨基水杨酸(PAS)。所使用的化学药物由项目统一采购。强化期即注射期,每日用药,至少 6 个月,或痰培养阴转后至少 4 个月;继续期即非注射期,每周用药 6 次,时间为 18 个月。采取住院(2 个月)与门诊治疗相结合的管理方式。治疗过程中(前 6 个月每月 1 次,后 18 个月每 2 个月 1 次)对患者进行痰涂片、痰菌培养、肝功能、血常规、X 线胸片、体质量等项目的监测。实行在医务人员或经培训的督导员直接面视下治疗(DOT)的全程督导化疗(村医督导服药,乡镇医生每个月随访患者 1 次,县疾病预防控制中心每 2 个月随访患者 1 次,村医负责督促患者去定点医院领药、随访、检查),并不定期对患者进行心理辅导与支持。

[基金项目] 第 7 轮全球基金结核病项目(CHN-708-G11-T)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:398598826@QQ.com

1.2.3 判定标准

未能纳入治疗原因:①拒治:确诊患者拒绝签署知情同意书,不接受项目方案治疗;②失访:耐多药肺结核可疑者确诊时,因各种原因导致患者丢失;③死亡:耐多药肺结核可疑者确诊时因为各种原因死亡;④其他:上述原因外导致患者无法纳入项目治疗。登记分类:①新患者:从未接受过抗结核治疗或抗结核治疗少于1个月的患者(因其他疾病应用抗结核药物治疗除外);②复发:最近的治疗结果为“治愈”或“完成治疗”,之后行痰涂片或培养检查诊断为菌阳的患者;③返回:患者中断治疗连续2个月以上,返回治疗时痰涂征或培养为阳性;④初治失败:新涂阳患者治疗第5个月末或疗程结束时,痰涂片检查阳性的患者;涂阴患者治疗过程中任何1次痰菌检查阳性;⑤复治失败:复治第5个月末或疗程结束时,痰涂片检查阳性患者;⑥迁入:从其他登记机构转入的继续治疗的患者;⑦其他:不符合以上分类的其他患者。治疗转归:以实验室痰涂片和结核分枝杆菌培养检查作为耐多药肺结核患者治疗转归判定的主要手段。①治愈:患者完成疗程,在疗程的后12个月,至少最后5次痰结核分枝杆菌培养(每次间隔至少30d),连续阴性者;如出现1次痰结核分枝杆菌培养阳性,其后痰结核分枝杆菌培养(其间隔至少30d)最少连续3次阴性;②完成治疗:患者完成疗程,但缺乏细菌学检查结果(即在治疗的最后12个月痰培养的次数少于5次),不符合治愈标准;③死亡:在治疗过程中患者由于各种原因导致的死亡;④失败:在疗程的后12个月,最后5次痰培养中有2次或2次以上阳性;或最后的3次培养中有任何1次阳性即为失败(如果治疗后临床及影像学表现疗效不佳或因为不良反应而临床决定提前中止治疗);⑤丢失:患者未经医生允许治疗中断连续2个月或以上;⑥其他:上述5类患者以外的转归。

一定期间内治愈和完成治疗的耐多药肺结核患者例数占纳入治疗的耐多药肺结核患者总例数的百分比^[1-2]。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS17.0软件对数据进行整理和分析。

2 结果

2.1 纳入治疗情况

共确诊234例耐多药肺结核患者,最小年龄

17岁、最大91岁,平均年龄58岁。其中174例(74.4%)纳入项目接受抗结核药物化学治疗,16例(6.8%)拒治,16例(6.8%)死亡,28例(11.5%)因其他原因未纳入治疗(表1)。174例纳入耐多药肺结核项目治疗者中,有30例尚未达到24个月疗程,治疗转归结果不能判定。其余144例耐多药肺结核治疗患者中有90例完成了规定的24个月疗程,占62.5%;54例未完成24个月的治疗疗程,占37.5%,其原因以治疗期间死亡为主,19例(占35.2%);药物不良反应停药17例(占31.5%);患者治疗最后12个月痰培养2次或2次以上阳性,以治疗失败而中止治疗6例(占11.1%);患者除以上原因外中止治疗12例(占22.2%)。

表1 234例耐多药肺结核患者纳入治疗情况[n(%)]

登记分类	确诊 MDR-TB 患者数	纳入治疗	未纳入治疗		
			拒治	死亡	其他
新患者	40	26(65.0)	2(5.0)	2(5.0)	10(25.0)
复发	82	62(75.6)	5(6.1)	8(9.8)	7(8.5)
初治失败	10	10(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
复治失败	36	27(75.0)	2(5.6)	3(8.3)	4(11.1)
其他	66	49(74.2)	7(10.6)	3(4.5)	7(10.6)
合计	234	174(74.4)	16(6.8)	16(6.8)	28(11.9)

2.2 耐多药肺结核患者不同性别治愈率比较

144例纳入项目治疗的耐多药肺结核患者中,治愈56例(38.9%)、完成治疗14例(9.7%),治疗成功率48.6%、死亡20例(13.9%)、失败43例(29.9%)、丢失3例(2.1%)、其他8例(5.6%)。144例中完成24个月标准化方案治疗且在疗程后12个月进行至少5次痰结核分枝杆菌培养共78例,治愈56例(71.8%)。不同性别的治愈率经统计学处理,差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

表2 78例耐多药肺结核患者不同性别治愈率比较

治疗转归	[n(%)]		
	男	女	合计
治愈	43(75.4)	13(61.9)	56(71.8)
失败	14(24.6)	8(38.1)	22(28.2)
合计	57(100.0)	21(100.0)	78(100.0)

$\chi^2=1.39, P > 0.05$ 。

2.3 耐多药肺结核患者不同年龄组治愈率比较

78例中,最小年龄17岁,最大83岁,平均年龄54岁。<30岁年龄组治愈率最高为80.0%(4/5),30~59岁年龄组失败率最高为33.3%(13/39),≥60岁年龄组治愈率为76.5%(26/34)。不同年龄组的治愈率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 耐多药肺结核患者不同登记类别治愈率比较

78 例不同登记分类的患者,初治失败治愈率最高为 100.0%,复治失败最低为 57.1%。不同登记类别的治愈率差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 3 78 例耐多药肺结核患者中不同登记分类治疗治愈率 [n(%)]

治疗转归	新患者	复发	初治失败	复治失败	其他
治愈	13(92.9)	23(67.6)	4(100.0)	8(57.1)	7(70.0)
失败	1(7.1)	11(32.4)	0(0.0)	6(42.9)	3(30.0)
合计	14(100.0)	34(100.0)	4(100.0)	14(100.0)	10(100.0)

$\chi^2=6.50, P > 0.05$ 。

3 讨论

我国是全球 27 个耐多药肺结核高负担国家之一,2007~2008 年全国结核病耐药性基线调查结果显示,肺结核患者中耐多药率为 8.32%,广泛耐药率为 0.68%。据此估算,全国每年新发耐多药肺结核患者 12 万例,新发广泛耐药结核病患者 9 000 例,耐多药结核病患者数位列全球第 2 位^[3]。

耐多药肺结核对最有效的一线抗结核药物异烟肼和利福平耐药,其治疗主要依赖二线抗结核药物,我市实施的第 7 轮中国全球基金结核病项目使用的标准化治疗方案中包括至少 5 种有效和基本有效的药物,78 例完成 24 个月标准化方案治疗且有痰培养结果的患者,性别、各年龄组及不同登记类别的治疗转归差异均无统计学意义($P > 0.05$),且纳入项目的耐多药肺结核患者均能接受标准化治疗方案,表明在目前实验室开展二线药敏试验能力和资源有限的条件下,对于同一类别的所有患者使用同一治疗方案的标准化治疗策略是切实可行的,能够满足大部分耐多药肺结核治疗的需要^[4]。

确诊的 234 例耐多药肺结核患者中,纳入治疗 174 例,纳入率 74.4%,高于徐彩红等^[4]报导的 60.5%和郝晓刚等^[5]报导的 57.75%,主要由于我市耐多药肺结核疑似患者在确诊前,落实村级结防医生定期上门访视,杜绝了患者因失访原因而未能纳入治疗。其中 16 例患者在等待结果期间死亡,由于传统的药物敏感试验需长达 2~3 个月的时间,提示推广使用耐药快速诊断技术对耐多药肺结核患者的早诊断、早治疗,减少耐药结核的传播有十分重要意义。60 例未纳入项目治疗的患者中,有 16 例因年龄大、体质差等原因,拒绝治疗,所以提高患者及其家属对耐多药结核病的治疗方案、治疗时间和可能出现的不良反应、传染性、何时检查取药、能否治愈、中断治疗的后果、如何减少传播他人等特定知识的认识,发挥患者自我监督及家庭监督作用,使每个患者

自觉地配合坚持正规全程治疗,提高治疗效果^[6]。

144 例耐多药患者中,54 例未完成 24 个月治疗疗程,占 37.5%,低于杨坤云等^[7]报道的 79.5%的比例,分析原因:未完成疗程的耐多药患者中,因经济困难而不能坚持全程抗结核治疗的占 53.2%。耐多药肺结核治疗费用昂贵,据 WHO 报道,治疗 400 例耐多药结核患者的费用相当于每年挽救 100 万名非耐多药结核病患者全部医药支出。南通市为全球基金结核病项目实施地区,为耐多药患者进行标准化治疗的药品全部由项目免费提供,同时还为耐多药患者在治疗过程中检查、住院治疗、不良反应及并发症处理、患者心理支持等方面提供足额的经费支持,纳入项目治疗的患者没有因经济原因中断全程治疗。所以全球基金结核病项目的引进极大提高了耐多药肺结核患者治疗的依从性,达到治愈或完成治疗疗程。作为非项目地区,应加大政府对结核病尤其是耐多药结核病控制的政府主导和经费投入,由新农合、人力资源和社会保障部门,制定耐多药肺结核患者的费用报销标准化流程,提高农村、城镇居民和职工的耐多药结核病患者费用报销比例。

本研究表明,144 例纳入项目治疗的耐多药肺结核患者中治疗成功率为 48.6%,对完成 24 个月标准化方案治疗且在疗程后 12 个月进行至少 5 次痰结核分枝杆菌培养的 78 例耐多药患者,治愈率为 71.8%,低于缪昌东^[8]、郝晓晖等^[9]的报道,可能与纳入项目治疗的病例中复治病例较多有关,同时说明耐多药患者的预后非常差。不同登记分类的治疗转归中,复治失败患者耐多药肺结核治愈率最低为 57.1%。分析原因,可能与下列因素有关^[9-10]:①复治耐多药肺结核产生耐药的主要原因是初治期间不满规定疗程停药及不规则用药,细菌耐药程度较高;②复治患者病程长,肺部多合并支气管扩张、纤维空洞或毁损等结构改变,病灶局部血液循环差,药物难以到达有效的治疗浓度;③易合并肺部感染、脓气胸等并发症,加大治疗难度;④复治患者因长期患病,机体抵抗力低,药物耐受性差,某些药物难以长时间坚持应用。提示对复治耐多药肺结核患者进行标准化治疗的同时,要充分考虑患者的治疗史、病情、病灶性质及大小,对药物品种和剂量进行调整,同时加强支持治疗。

为减少耐多药肺结核的发生,提高患者治愈率,笔者认为:①遵循早期规律、全程、联合、适量用药,是治愈结核病,预防 MDR 最佳原则,要抓好初

治患者,合理给药1次治愈,初治1次治愈就是对MDR产生的最好预防;复治患者要按耐多药原则选药,合理应用敏感药,尤其规范使用二线药物,禁忌不规范的单加药治疗或随意组合治疗方案;②加强结核病实验室能力建设,开展分枝杆菌耐药快速诊断技术以及二线药物敏感性试验,是尽早诊断和进行个性化治疗的关键措施;③确保有高质量的抗结核药物的不间断供应是提高治愈率的根本手段;④同时加强医防协作,开展直接面视下督导服药,及时发现并正确处理药物不良反应,加强健康促进,是提高患者治疗依从性的必要条件。

[参考文献]

[1] 中国全球基金结核病项目办公室. 中国全球基金结核病项目(一期)实施细则耐多药结核病防治领域[M]. 北京:中国全球基金结核病项目办公室,2012:29-31, 41-44

[2] 世界卫生组织. 耐药结核病规划管理指南(2008年紧急修订版). 中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心,世界卫生组织结核病研究培训合作中心,中华医学会结核病学分会[M]. 北京:中国疾病预防控制中心

中心结核病防治临床中心,2008:21-23

[3] 肖东楼. 全国结核病耐药性基线调查报告(2007-2008)[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:56

[4] 徐彩虹,李仁忠,陈明亭,等. 12省项目地区1157例耐多药肺结核患者治疗情况分析[J]. 现代预防医学,2012,39(15):3944-3947

[5] 郝晓刚,方春福,连虹,等. 衢州市耐多药肺结核耐药谱与治疗效果[J]. 浙江预防医学,2014,26(10):1010-1012

[6] 张俊琴. 健康教育和心理护理相结合对提高耐多药肺结核病人治疗依从性的影响[J]. 全科护理,2012,10(11):982-984

[7] 杨坤云,易恒仲,唐志冈,等. 78例耐多药肺结核患者治疗依从性分析[J]. 实用预防医学,2012,39(6):846-847

[8] 缪昌东. 34例耐多药肺结核治疗情况分析[J]. 临床肺科杂志,2011,16(10):1622-1623

[9] 郝晓晖,姚岚,唐神结,等. 初治耐药肺结核临床疗效及其转归队列分析[J]. 中华传染病杂志,2012,30(3):157-161

[10] 刘清忠. 多药肺结核治疗转归情况影响因素分析[J]. 大家健康,2014,8(8):430

[收稿日期] 2014-12-29

《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获首届
江苏省新闻出版政府奖

由中共江苏省委宣传部、江苏省新闻出版(版权)局、江苏省财政厅、江苏省人力资源和社会保障厅共同主办的首届江苏省新闻出版政府奖评选表彰结果公布,经评审委员会评审和评选工作领导小组审定,并经过严格的指标评定,《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获江苏省新闻出版政府奖报刊提名奖。该奖项中报刊奖期刊类20种,报刊提名奖期刊类14种。江苏省共有441种期刊出版,此次仅有34种期刊获此殊荣。