

抑郁症治疗依从性研究概述

韦龙静(南京医科大学附属南京脑科医院药剂科,江苏南京210029)

[摘要] 笔者通过查阅国内外文献,对抑郁症治疗依从性的定义、测量方法、等级划分、研究现状、影响因素、干预措施等内容进行综述。阐明抑郁症治疗依从性受多方面因素共同影响,对患者制定针对性的依从性干预计划是一种有效提高抑郁症治疗依从性的方法,同时可提高抑郁症的治疗缓解率。该综述旨在提高国内同行对抑郁症治疗依从性的关注,并为相关研究提供参考和依据。

[关键词] 抑郁症;依从性;治疗干预

[中图分类号] R949.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)06-0415-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.06.005

Studies on compliance in the treatment of depression

WEI Long-jing(Department of Pharmacy, Nanjing Brain Hospital Affiliated Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China.)

[Abstract] The definition, evaluation methods, grade classification, research status, influence factors and intervention measures of the compliance in the treatment of depression were reviewed in this paper based on the literatures home and abroad. It was clarified that the compliance in the treatment of depression was effected jointly by several factors. Making intervention plan for patients individually could improve the anti-depressant adherence and had a greater decrease in depressive symptoms. The review was to attract more attention to the study on compliance in the treatment of depression and offer some references to the related research.

[Key words] depression; compliance; treatment

抑郁症是一种高发病、高复发、高致残性精神疾病。相对于其他疾病,抑郁症有较高的疾病复发率:抑郁症患者的终身疾病复发率为50%~85%,其中50%的患者是在疾病发生后的2年内复发^[1]。20世纪90年代初,国外学者开始进行大量有关抗抑郁药维持治疗与抑郁症复发之间关系的研究,结果证实持续地、规律地治疗可以有效地降低抑郁症的复燃率和复发率^[2,3]。多数学者认为对于首次抑郁发作应维持治疗6~8个月,对于反复发作、始发年龄较大(大于50岁)患者需要更长时间、甚至终生维持治疗^[4]。因此,提高抑郁症患者治疗依从性对于减少疾病复发有着重要的临床意义。

本文经查阅大量国外近年来有关抑郁症治疗依从性的文献资料,做如下综述,旨在为国内抑郁症治疗依从性研究提供参考和依据。

1 依从性的定义

依从性(compliance)这一概念是由Haynes^[5]于1979年首次提出,定义为患者服药、饮食、生活方式改变等行为与医学建议或健康教育相一致的程度。

目前,有些学者也会使用Frank^[6]给出的依从性定义:患者遵照医嘱服药的程度。随着对依从性理解和研究的深入,依从性内涵也发生了一些改变,即不仅强调患者被动实施的程度,开始重视医生在治疗过程中的作用,包括与患者形成治疗同盟,不是被动而是积极主动地参与并影响患者治疗全过程。

2 依从性的测量方法

依从性测量方法常可分为简单的测量方法和复杂的测量方法两大类。对于依从性测量,Demyttenaere^[7]曾有过很经典的描述:简单的方法不精确,精确的方法不简单。不存在100%可靠和精确的方法。

简单的依从性测量方法,主要包括直接询问法、药片计数法、处方统计法和临床评估等。

复杂的依从性测量方法,主要包括药物标记(如尿液标记法)、药物检测(如采用生化分析方法测定药物及代谢产物浓度)和服药监测系统(medication event monitoring system, MEMS)。有报道^[6,8,9]通过测定抗抑郁药维持治疗阶段的血药浓度/给药剂量(L/D)比值稳定性以及丙咪嗪和其三个主要代谢产物的平均血药浓度评估治疗依从性,发现依从性好的患者具有稳定的L/D比值和平均

[作者简介] 韦龙静(1976-),女,硕士,副主任药师。Tel: (025) 82296204, E-mail: yjkwj@126.com.

血药浓度。MEMS^[10]是一种基于电脑程序可持续监测依从性的方法,其内的微电子线路可记录装药容器打开、关闭的日期和时间。目前,MEMS被认为是依从性测量的“金标准”,因采用全电子监测系统,可使数据较为准确、可信,但其成本较高,实施和推广有一定难度,且仍存在设备故障、患者故意弃药等因素影响依从性测量精准性^[11]。

3 依从性的等级划分

依从性的等级划分随测量方法不同而有区别,通常有以下两种计算方式:

3.1 以 MEMS 为测量方式的依从率计算^[12] 以正确服药天数占总服药天数的百分比计算依从性,即依从率 = 正确服药天数 / 服药总天数 × 100%。根据依从率情况,依从性常可分为 3 个等级:好(依从率 > 80%),中等(依从率 50% ~ 80%),差(依从率 < 50%)。

3.2 以服药率表示依从率 即实际服药数占理论服药数的百分率^[7]。采用处方统计法、药品计数法测量依从性时,常采用此方法计算依从率。根据依从率情况,依从性常可分为 4 个等级:过度服药(依从率 > 100%,常为了加速药物起效、增强药效),好(依从率 75% ~ 100%),中等(依从率 25% ~ 75%),差(依从率 < 25%)。

4 抑郁症治疗依从性的研究现状

抑郁症的治疗依从率随依从性评估方法、试验类型(临床试验、非临床试验)不同结果有较大差异。一般急性期治疗脱落率约为 20% ~ 40%^[13],常见原因为药物不良反应;自然研究中,治疗脱落率更高达 50% ~ 60%,常见原因为感觉疾病好转。对于不依从涉及很多方面^[7]:开始治疗前表现为拒绝治疗,包括拒绝检查、不取药、不出席门诊预约;治疗过程中表现为不定期门诊、提前终止治疗(停药或不遵从医嘱)、不服从医疗建议;最后还涉及饮食、生活方式等。

有报道,抑郁症患者治疗不依从率约为非抑郁症患者的 3 倍以上^[14]。这一方面可能与抑郁症疾病特点有关,病情严重的患者会出现自伤、自杀念头和行为,而放弃治疗;另一方面,可能源于患者对疾病的认知以及社会对疾病的歧视和偏见,使得抑郁症患者常伴有一种特殊的情感体验——病耻感(stigma),病耻感严重患者的治疗依从性明显较无病耻感患者低^[15]。

5 抑郁症治疗依从性的影响因素

影响依从性的因素非常复杂,涉及多个方面,且

许多研究结论也存在矛盾,总体来说抑郁症治疗依从性主要受以下 4 个方面影响:

5.1 病人特点 患者年龄与依从性之间关系不是很明确,较多研究表明低龄患者(18 ~ 35 岁)治疗依从性较差,而老年患者(大于 60 岁)中仅社会隔离或采用多药疗法的患者与低依从性之间明显相关^[7]。有研究认为患者的“个体疾病模式”与治疗依从性密切相关,个体疾病模式包括病人对疾病和治疗的态度、信念和期望。病人衡量治疗的得失,两者平衡的结果决定了治疗的依从性^[21]。

5.2 疾病相关特点 疾病严重程度高、低病耻感、无明显人格缺陷、无物质滥用的患者依从性较好^[13]。疾病严重程度与治疗依从性有明显关系,基线症状越严重、高汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale for depression, HAMD)评分、高临床疗效总评量表(clinical global impressions, CGI)评分与治疗依从性呈正相关^[20]。病耻感与精神病性障碍有一定的相关性,而患者对于疾病和药物治疗的态度在抑郁症治疗依从性中起重要作用^[16]。关于抑郁症患者个性特点对治疗依从性影响方面的研究较少,且结果有时相互矛盾,但 Compton 等^[17]发现人格障碍诊断与治疗不依从之间有一定相关性。物质滥用,尤其是酒精依赖和药物滥用与抑郁症治疗不依从明显相关^[16-18]。

5.3 给药方案、给药系统^[7] 单药治疗患者的依从性优于多药治疗的患者,每日一次给药相对于每日两次或两次以上给药有更好的治疗依从性。可能原因是长半衰期药物或缓控释制剂因服药次数少,方便患者服药,同时血药浓度波动较小而致不良反应发生率较低,而使患者易依从。7 倍数的药品包装较之 10 倍数的药品包装、非肠道途径给药的埋植或缓释注射剂较之一般口服制剂、液体制剂较之固体制剂和舌下片剂有更好的治疗依从性。其他药品性质,如大小、颜色、形状等也会影响患者对药物的接受程度和治疗依从性。

5.4 药物治疗、医生特点 治疗依从性无法通过药物治疗效果和药品不良事件数量来预测,但是严重不良事件的出现常可预测治疗的早期脱落^[19]。医生的工作状况和态度对患者治疗依从性也有着重要影响^[20],医生的工作满意度、每周接诊的患者数量可以作为患者治疗依从性的预测指标,而当医生在诊疗过程中表现出积极地言语交流(如肯定、支持、鼓励等)而不是消极地言语交流(如生气、焦虑、负面情绪等)时,患者有更好的治疗依从性。

6 依从性的干预措施

20 世纪 90 年代起,国外学者已开始尝试运用

各种手段干预并提高依从性,依从性干预方式包括^[13]:与患者沟通、讨论治疗方案和治疗计划;对患者进行治疗教育、提供手册或光盘并安排员工协助患者或家属了解治疗及实施方法;对患者进行服药知识讲解,包括药物减量方案、提供服药剂量手册、提供单剂量药盒等;提供临床回访进度表,内容包括临床回访频率、何时增加随访频率、指定专人作为联络人员等。

与此同时,研究人员开始着手对抑郁症治疗依从性干预方案的临床疗效进行评估。Peveler等^[22]就抗抑郁药咨询、提供信息手册两种依从性干预手段进行研究,发现抗抑郁药咨询可较显著地提高患者治疗依从性,而提供信息手册对于治疗依从性无明显影响;在临床治疗效果方面,抑郁症评分降低与治疗依从性之间有明显相关性,即重度抑郁症且服药剂量较大的患者,依从组的抑郁症评分值较之不依从组显著降低。2003年,瑞典对1 031名患者的治疗依从性进行较大规模的随机、双盲试验研究^[23],比较依从性加强计划(compliance programme,CP)和治疗药物监测(TDM)两种干预方案对患者治疗依从性和临床疗效的影响。结果发现,在治疗依从性方面,不论是CP组还是TDM组相对于对照组治疗依从性无显著差异。但在临床疗效方面有可喜的结果,依从治疗的患者中82.5%对治疗有效,显著高于不依从治疗患者的治疗有效率55.8%,且无论是CP组、TDM组还是对照组,较好的治疗依从性与蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery-Åsberg depression rating scale, MARDS)分值降低之间有显著性相关。

与之前的研究不同,治疗初始干预计划^[24](the treatment initiation and participation, TIP)更注重患者和医生之间的关系,强调建立治疗同盟,不同于以往的模式化依从性教育,TIP强调为患者建立个体化的疾病治疗目标和依从性策略。在治疗初期通过与患者进行3次、每次30 min的单独面谈,了解患者疾病、治疗信息,对患者问题和困难进行评估,在对患者进行抑郁症、抗抑郁药治疗方面的知识宣讲后,与患者一同确定疾病治疗目标和依从性策略。相对于对照组,TIP组的治疗依从性在第6周时开始出现显著性差异,且一直持续至24周(第12周治疗依从率:TIP组为80%,对照组为43%)。且TIP组患者有更高的抑郁症状缓解率(第12周症状缓解率:TIP组为40%,对照组为27%)。

国内已开始有学者关注抑郁症患者的治疗依从性问题,但目前更多的研究仅关注于依从性的影响因素、健康教育等方面^[25-26],而对抑郁症治疗依从

性的系统干预手段、个体化干预策略等有待作进一步的研究。

【参考文献】

- [1] NIMH/NIH Consensus Development Panel. Mood disorders: pharmacological prevention of recurrences [J]. *Am J Psychiatry*, 1985, 142: 469.
- [2] Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47(12): 1093.
- [3] Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49(10): 769.
- [4] Greden JF. Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop [J]. *J Clin Psychiatry*, 1993, 54(Suppl 8): 39.
- [5] Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in Health Care [M]. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1979: 1.
- [6] Frank E, Perel JM, Mallinger AG, et al. Relationship of pharmacologic compliance to long-term prophylaxis in recurrent depression [J]. *Psychopharmacol Bulletin*, 1992, 28(3): 231.
- [7] Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants [J]. *J Affect Disorders*, 1997, 43(1): 27.
- [8] Tollefson GD. Adverse drug reactions/interactions in maintenance therapy [J]. *J Clin Psychiatry*, 1993, 54(Suppl 8): 48.
- [9] Altamura AC, Mauri M. Plasma concentrations, information and therapy adherence during long-term treatment with antidepressants [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1985, 20(6): 714.
- [10] Kruse W, Weber E. Dynamics of drug regimen compliance—its assessment by microprocessor-based monitoring [J]. *Eur J Pharmacol*, 1990, 38(6): 561.
- [11] George CF, Peveler RC, Heiliger S, et al. Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 50(2): 166.
- [12] Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, et al. Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008, 23(1): 36.
- [13] Demyttenaere K. Risk factors and predictors of compliance in depression [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2003, 13(Suppl 3): S69.
- [14] DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(14): 2101.
- [15] Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, et al. Stigma as a barrier to recovery: Perceived stigma and patient-rated severity of illness as predictors of antidepressant drug adherence [J]. *Psychiatric Services*, 2001, 52(12): 1615.
- [16] Åkerblad AC, Bengtsson F, Holgersson M, et al. Identification of primary care patients at risk of nonadherence to antidepressant treatment [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2008, 2: 379.

手术前一直使用阿莫西林(6.0 g、qd 静滴),使用时间过长,并且给药间隔、单次给药剂量与中国药典的规定(成人静脉滴注剂量为0.5~1.0 g,tid或qid)^[7]不符,显然,本例急性肾功能衰竭可能与不规范使用阿莫西林(单次用药剂量过大)有关。

2.2 阿莫西林致肾功能衰竭的机制 正常剂量与超剂量使用阿莫西林引起肾功能损害的机制可能有所不同。前一种情况可能与免疫机制有关,后一种情况可能与剂量过大、浓度过高、单位时间内进入肾脏内的阿莫西林过多,导致大量药物在肾皮质内积蓄,引起药物结晶阻塞肾小管、肾盂、输尿管,损伤泌尿道黏膜,从而出现肾绞痛、血尿、尿急、尿痛等,严重者有致急性肾功能衰竭^[3~6]。

鉴于单次大剂量静脉滴注阿莫西林有致急性肾功能衰竭的危险,因此提醒临床医生应严格按照药典规定^[7]用药,以免造成患者不必要的伤害。

【参考文献】

- [1] 陆景华,徐恒旭,王建龙,等.多发骨折合并急性肾功能衰竭3例[J].实用骨科杂志,2003,9(3):271.
- [2] 陆宁丽,顾新.注射用阿莫西林舒巴坦钠引起急性肾功能衰竭1例[J].药学实践杂志,2009,27(4):315.
- [3] 毛璐,李静,甄健存.阿莫西林致肾损害的医学文献回顾[J].药物不良反应杂志,2008,10(4):256.
- [4] Labriola L, Jadoul M, Daudons M, et al. Massive amoxicillin crystalluria causing anuric acute renal failure [J]. Clin Nephrol, 2003, 59(6):455.
- [5] Schellie SF, Groshong T. Acute interstitial nephritis following amoxicillin overdose [J]. Mo Med, 1999, 96(6):209.
- [6] 李庆,雷招宝.阿莫西林过量致急性肾衰竭[J].药物不良反应杂志,2010,12(4):276.
- [7] 国家药典委员会.临床用药须知化学药和生物制品卷[M].北京:人民卫生出版社,2005:468.

[收稿日期] 2011-12-01

[修回日期] 2012-02-27

(上接第417页)

- [17] Compton MT, Rudisch BE, Weiss PS, et al. Predictors of psychiatrists-reported treatment-compliance problems among patients in routine US psychiatric care [J]. Psychiatry Res, 2005, 137(1):29.
- [18] Kamali M, Kelly BD, Clarke M, et al. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia [J]. Eur Psychiatry, 2006, 21(1):29.
- [19] Demyttenaere K, Van Ganse E, Gregoire J, et al. Compliance in depressed patients treated with fluoxetine or amitriptyline [J]. Int Clin Psychopharmacol, 1998, 13(1):11.
- [20] DiMatteo MR, Sherbourne CD, Hays RD, et al. Physicians' characteristics influence patients' adherence to medical treatment: results from the medical outcomes study [J]. Health Psychol, 1993, 12(2):93.
- [21] Delgado PL. Approaches to the enhancement of patient adherence to antidepressant medication treatment [J]. J Clin Psychiatry, 2000, 61(suppl 2):6.
- [22] Peveler R, George C, Kinmouth AL, et al. Effect of antidepressant

drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomized controlled trial [J]. BMJ, 1999, 319(7210):612.

- [23] Åkerblad AC, Bengtsson F, Ekselius L, et al. Effects of an educational compliance enhancement programme and therapeutic drug monitoring on treatment adherence in depressed patients managed by general practitioners [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2003, 18(6):347.
- [24] Sirey JA, Bruce ML, Kales HC. Improving Antidepressant Adherence and Depression Outcomes in Primary Care: The Treatment Initiation and Participation (TIP) Program [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2010, 18(6):554.
- [25] 张慧敏,黄贞杰,许晶,等.健康教育干预对综合医院抑郁症治疗依从性的影响[J].临床心理卫生,2007,21(9):630.
- [26] 张慧敏,许晶,李明,等.抑郁症治疗依从性的相关因素分析[J].中国临床康复,2006,10(46):16.

[收稿日期]2012-02-02

[修回日期]2012-04-25

(上接第469页)

- [2] 卫生部.医院处方点评管理规范(试行)[S].卫医管发(2010)28号,2010,2,10. http://www.gov.cn/gzdt/2010-03/04/content_1547080.htm.
- [3] 郭良君,谭兴起,孔飞飞,等.2008年我院243例药物不良反应分析[J].药学实践杂志,2010,28(2):152.
- [4] 张永信.儿科合理应用抗菌药物的基本原则[J].儿科药学期刊,2008,14(4):5.
- [5] 周光辉,王永霞.儿童用药安全性管理问题分析[J].中国医学创新,2009,6(24):176.
- [6] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应信息通报(第20期)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/36756.html>.2009-3-24/2011-9-1.

- [7] 方维军.门诊静脉输液不合理应用案例分析及对策[J].药学服务与研究,2010,10(1):74.
- [8] 刘燕琳.儿科用药及不良反应调查[J].泰山医学院学报,2010,31(10):781.
- [9] 世界卫生组织.世卫组织改进儿童药物使用的新指南[EB/OL]. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/medicines_children_20100618/zh/index.html.2010-6-18/2011-08-11.
- [10] 中国药学会医院药专业委员会儿科药专业组.抗菌药物儿科临床应用的基本意见(一)[J].儿科药学期刊,2005,11(6):42.

[收稿日期]2012-02-08

[修回日期]2012-05-29