



耐药结核治疗困局怎么破?

耐药结核科主任贺卫国
——访衡阳市第三人民医院

■本报记者 刘臻

尽管结核病可防可控可治,但不可否认的是目前我国仍然是结核高负担国家,每年新增100万结核病例。防治结核病必须面对的一个棘手难题是耐药(尤其是耐多药)结核病的出现和增多。耐药性是结核病难以根除的原因之一,而且结核病患者一旦耐药,其治愈率会大大下降,治疗费用会成倍增加。初诊就耐药的患者,几乎都被耐药结核病患者传染的。

因此,拥有多年耐药结核病诊疗经验的衡阳市第三人民医院耐药结核科主任贺卫国指出,解决耐药结核难题,不能仅靠一朝一夕的努力,需要各级医院机构、患者、政府以及全社会多方久久为功、通力协作,下大力气,花大功夫方可实现。

早诊断、早治疗、早受益

耐多药结核病对一线抗结核药物异烟肼和利福平具有耐药性。贺卫国指出,全球每年约有50万这样的耐多药结核病患者,耐药结核病患者传播时间长,治疗方案复杂,疗程长,费用高,依从性低,成功率低,容易造成耐药结核病的传播,是目前结核病控制的重点和难点。

数据显示,2018年全球新发结核病例1000万(130/10万)死亡145万,新发利福平耐药结核病50万(78%为耐多药结核病),死亡21.4万,三分之一接受了治疗,治疗成功率56%。

2017年至2018年间,耐多药和利福平耐药结核(MDR/RR-TB)的检测、发现、治疗取得了一定进展。全球范围内,2018年有51%的细菌学确诊结核病例接受了利福平耐药检测,高于2017年的41%。该检测在新发结核病例中的覆盖率为46%,在既往有抗结核治疗史结核病例中的覆盖率为83%。2018年,在全球共发现并报告了186772例MDR/RR-TB病例,2017年为160684例。2018年,有156071例MDR/RR-TB接受了治疗,高于2017年的139114例。

尽管有这些改善,2018年接受治疗的人数只相当于当年约50万MDR/RR-TB发病患者的三分之一。要缩小这一巨大差距,贺卫国指出,各级医院必须改善的是以下一个或几个方面:结核病例发现、经细菌学确诊结核病例比例、细菌学确诊病例中耐药检测覆盖率,以及对确诊MDR/RR-TB患者的治疗覆盖率。

对此,患者一旦出现咳嗽咳痰超过3周,咯血、发热或胸痛超过3周,就应当想到自己是否患了肺结核病,最好先到结核病防治所或结核病专科医院检查。

各级医疗机构除了为患者做胸部X线检查外,一定要做结核菌检查。因为检出结核菌就说明找到了病原体,就可以确诊。早期、正确的诊断是治愈肺结核病的首要条件。

B 贝达喹啉上市 有望打破治疗僵局

贺卫国介绍,当前用于结核病治疗的药物多为20世纪60年代之前获批,针对耐多药结核病的治疗选择也越发地有限。贝达喹啉是一种具有全新作用机制的抗生素,能够抑制结核分枝杆菌ATP(5'-三磷酸腺苷)合成酶,而该酶是结核分枝杆菌能量生成所必需的。

近年来,贝达喹啉这一针对耐药性结核新药在我国获准上市,也标志着“解决细菌对抗生素耐药”这一全球公共卫生重要议题取得了重要的进展。

对此,贺卫国指出,近年来WHO相继发布多版耐药结核治疗指南,2018年WHO指南出现多处重要更新,抗结核药物分组发生重大变化,其主要循证依据来自发布于Lancet的META分析,其中贝达喹啉

疗效和安全性获肯定,基于充分的疗效和安全性数据,贝达喹啉获国内外权威指南的一致推荐:成为国内外多项权威指南长期治疗方案A组首选药物之一。不仅如此,2019年12月发布的关于耐药结核病治疗重大变化的快速通告也推荐首选含贝达喹啉的全口服短程化疗方案。

可见,贝达喹啉是国内外耐药结核治疗指南都在推荐的首选药物。

“我院已经向国家有关单位申请了贝达喹啉引进项目,届时会由国家统一向各级医疗单位分配。”贺卫国表示,目前中国国家食品药品监督管理局(CFDA)已批准将贝达喹啉作为联合治疗的一部分,用于成人(≥18岁)耐多药肺结核的治疗。

C 建立全民医疗保健覆盖 破解结核病“看病难、看病贵”

目前,耐药结核仍然是一项全球公共卫生危机。2018年全球新增约50万利福平耐药结核病例(其中78%为耐多药结核病)。中国(14%)与印度(27%)、俄罗斯联邦(9%)是全球耐药结核病负担最大的三个国家。

在全球范围内,2000年至2018年间,结核病发病率的平均下降率为每年1.6%,2017至2018年间为2.0%。2015年至2018年间仅累计下降了6.3%,与终止结核病战略设定的2015年至2020年间实现发病率下降20%的里程碑相去甚远。2015年至2018年间,全球因结核病死亡人数下降了11%,这尚不足终止结核病战略设定——2020年将因结核病死亡人数下降35%里程碑的三分之一。

为此,在联合国结核病问题高级别会议上向世卫组织总干事提出请求后,2019年5月发表了一份结核病多部门问责制框架(multi-sectoral accountability framework for TB, MAF-TB)。这个架构的核心便是建立全民医疗保健覆盖,加强多部门、全社会协作。

就我国情况而言,贺卫国介绍,药费高昂、政策落实不到位是耐药性结核主要面临的难题。按目前我国2015年版《耐药结核病化学治疗指南》规定的化疗方案,耐多药肺结核患者平均每个月的治疗药费达4000元,总疗程共2年,共需10万元左右。随着化学治疗的进步,最新的耐多药肺结核治疗方案则更贵,其中“利奈唑胺”约为4000元/盒,每月需用3盒,“环丝氨酸”约为330元/盒,每月需用9盒,“氯法齐明”约为200元/盒,每月需用6盒,总治疗药费高达近30万元。而这些患者大多是经治疗多年不愈的、家庭条件比较困难的,根本无法承受如此高

昂的药费。

与此同时,还常有一些抗结核药物无法保证供应。如“氯法齐明”“莫西沙星片”经常出现供应中断,导致患者的疗程中断或更改,严重影响疗效。

虽然我国能够生产一些抗结核仿制药,但目前价格仍然很高。贺卫国表示,如果病人通过非正当渠道购买其他国家的仿制药,也存在相当大的临床风险及法律风险。

目前国家对耐多药肺结核病患者治疗有一定的医保负担政策,但每个地区的医保负担政策不同。如湖南省的耐多药肺结核病患者可申请大病救治,出院后每月还可报销1500元检查费或药费,尽管如此,这些患者还是无法承受高昂的医药费。

对此,贺卫国曾在多个场合建议:一是希望政府能加大投入,出台更好的医保政策,探讨对于耐多药肺结核病、广泛耐药肺结核病患者的治疗药物是否能够全疗程免费,针对所有不同类型医保病人,且每个地区都要将政策落实到位;二是国家统一采购药品,进行一定储备,保证药品供应;三是加速推进仿制药审批及质量、疗效一致性评价,尽快让患者能用上我国正式批准的仿制药,医保进行药品价格谈判,逐步降低仿制药价格;四是加快抗结核新药的引进及临床规范应用,目前我国已经引进了抗结核新药“贝达喹啉”,建议在有条件的专科医院推广规范应用,惠及更多患者。

最后,他表示防治肺结核病最好的办法就是治愈肺结核病患者,将传染性极强的耐药肺结核病患者治愈尤为重要,只有从政府层面高度重视治疗耐药肺结核的药物存在的问题,才能达到2030年控制结核病的目标。