

“双管齐下”治疗耐药结核

丁思月 / 整理

多年来,结核病高发仍是我国的重大公共卫生问题。《2022年结核病报告》显示,2021年全球新发耐多药和利福平耐药结核病45万例,而其治疗成功率仅为60%,病死率达16%。我国是耐多药和利福平耐药肺结核(MDR/RR-PTB)高负担国家之一。

耐药结核危害社会和个人

首都医科大学附属北京胸科医院结核一科主任唐神结介绍,由于耐药结核病治愈率低,病情迁延不愈,传染性增强,传染期长,对健康人群造成严重威胁。同时,由于患者流动求医的现象比比皆是,增加耐药菌传播机会,扩大传播范围,增强传播力度,导致耐药结核病广为传播。“耐药结核病由于治愈率低、死亡率高,有可能导致结核病再次成为‘不治之症’,若不加以有效控制,‘谈痨色变’的年代有可能再现。”

此外,我国耐药结核病波及的地域和人群非常广泛,耐药结核病长久得不到治愈,社会经济损失巨大,特别是耐药结核病患者中青壮年占有较大比例,直接影响我国经济和社会的持续稳定发展。耐药和耐多药结核病现已成为我国一个严重的公共卫生和社会问题。

唐神结指出,由于耐药肺结核患者的医疗费用高(耐多药肺结核患者一个疗程需要大约20万元医药费),患者往往难以承受,给患者家庭带来了沉重的经济负担。一方面,家庭因病致贫、因病返贫,另一方面,部分患者由于不能负担昂贵的医药费不得不放弃治疗,这些人又会形成传染源,导致耐药结核病的广泛传播。此外,耐药结核病所使用的二线抗结核药物副作用往往较多、较大,患者不容易耐受,从而使患者服药的依从性下降,导致治疗不规律甚至停药,再次成为传染源。

4~5种药物治疗耐药结核

近年来,国家一直积极推动结核病防治工作。2月17日,国家疾控局综合

司、国家卫生健康委办公厅联合发布《关于进一步加强耐药结核病防治工作的通知》(以下简称《通知》)。《通知》提出,要加强谋划,提升防治服务能力;关口前移,减少耐药结核病发生;加大力度,提高耐药结核病发现水平;科学规范,提升耐药结核病诊疗质量;降低用药负担,推广应用新药物;强化宣教,有效减少耐药结核病传播。

陕西省结核病防治研究所所长张天华介绍,耐药结核病治疗比普通结核病复杂,治疗往往需要4~5种确定有效的抗结核药物联合使用,治疗全疗程18~20个月,分为强化期和继续期两个阶段,其中强化期6个月,继续期12~14个月。也可根据患者所耐药物的种类,调整疗程及用药。目前,我国建议疗程的前2个月住院治疗,以观察药物不良反应,出院后在社区医生督导下继续完成余下的疗程。治疗期间每月要复查肝肾功能、血尿常规及痰培养、胸部影像学,观察用药的有效性和安全性。

“由于耐多药肺结核患者对异烟肼和利福平耐药,需要使用有效的一线抗结核药物和二线抗结核药物,世界卫生组织将耐药结核病的治疗药物分为A、B、C三组。”张天华介绍,A组是首选药物,包括左氧氟沙星或莫西沙星、贝达喹啉和利奈唑胺;B组是必选药物,包括氯法齐明和环丝氨酸;C组药物包括乙胺丁醇、德拉马尼、吡嗪酰胺、亚胺培南及美罗培南、阿米卡星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸。方案组成需要A+B组4~5种药物,如由于各种原因A、B组药物不能组成有效方案,则以C组药物作为补充。

“老方法”重新受到重视

近日,《中国耐多药和利福平耐药肺结核外科治疗专家共识(2022年版)》(以下简称《专家共识》)发表在《中华结核和呼吸杂志》上。时隔30年,中国肺结核外科治疗再次迎来《专家共识》的发布。上海市公共卫生临床中心胸外科(结核外科)主任宋言峥希望,《专家共识》的发布能为我国结核病的防治事业做一些贡献。“这不仅对

病人和家属,对结核科医生和胸外科医生,以及从事结核病防治的医生都会有帮助。”

在缺乏有效抗结核药物的年代,外科手术曾是肺结核的重要治疗手段。而随着有效的抗结核化疗药物上市,肺结核治疗进入内科药物治疗为主的年代。20世纪90年代后,耐药成为结核病防治工作中的突出难题,不但治疗费用高,而且治愈率低。此时,被遗忘已久的外科治疗才又逐渐受到关注。

《专家共识》中指出,目前耐多药和利福平耐药肺结核治愈率在60%左右,而外科的及时干预可将治愈率提高至85%以上。宋言峥希望《专家共识》能提高行业对耐药结核病的认识,形成对耐药结核病的多学科诊疗(MDT)制度。

什么样的耐药结核病患者适合联合手术治疗?宋言峥表示,对那些药物治疗效果不好的患者,在有手术指征(病变局限于一叶或者一侧且难以吸收、有复发可能者)的情况下,要尽早手术干预,防止病人结核扩散,丧失手术时机。“一定要给病人和医生灌输这个观点。”

宋言峥认为,肺结核治疗与病灶关系巨大,虽然目前痰菌阴转是肺结核治愈的金标准,但是毕竟仍有将近70%的肺结核是痰菌阴性肺结核,因此肺结核的诊断和治疗应从病灶中来,再到病灶中去。文献报道,术前痰菌阴性患者的肺切除标本中,仍有27%的标本中能查到活的结核分枝杆菌。“因此,外科在处理结核病灶方面有着先天优势。”

药物+手术对耐药结核更积极

如今肺结核的治疗主导权依旧掌握在内科医生手中,具有手术指征的耐多药和利福平耐药肺结核患者能否及时进行手术治疗,取决于患者能否得到MDT的机会。但宋言峥坦言,由于大多肺结核患者病变的不局限及药物疗效的提高,适宜于肺切除



图片来源:摄图网

的患者比例并不高。同时,对于患者来说,出于对手术的恐惧,会更倾向于纯药物治疗。

“这种习惯已经几十年了,内科医生认为手术有风险,病人也不愿意做手术,很多患者最后失去了手术机会。”宋言峥表示,耐多药肺结核和单耐利福平肺结核的控制非常重要,如不能及时治愈就会转为广泛耐药肺结核,局限的肺结核也会转为多发病变部位肺结核,更难以治疗。外科手术技术和器械的发展、术后监护水平的提高,再加上有效的药物应用和营养补充,给手术的成功提供了保障。

药物联合手术治疗能将耐多药肺结核的治愈率提高至85%以上,这已经接近于非耐药结核的治愈率。但在手术时机的选择上,受国情影响,《专家共识》的手术时机和WHO发布的耐多药肺结核手术方案有些区别。

2018年12月,WHO发布了《耐多药和利福平耐药结核病治疗(2018更新版)》,其中对于手术时机建议在药物治疗2~3个月后。“但是国内结核内科医生不接受,他们总觉得应该再多用一段时间药,经过多次沟通,最终确定术前抗痨时间2~8个月,因病人、病情、病变而不同。”

尽管如此,在《专家共识》发布后,宋言峥还是希望耐多药结核病患者的治疗能够遵循该共识。若患者经过一段时间的药物治疗后,痰菌仍未转阴,应请外科医生会诊,看看是否能辅以手术治疗。“一味延长药物治疗期是没有意义的,患者一直在排菌,会造成更多人感染。”

随着《专家共识》的发布,宋言峥希望中国能进入结核病治疗的第四个时期——耐多药肺结核内科综合治疗与外科治疗并重时期,以进一步降低耐多药肺结核的发病率。