

耐多药结核病控制策略研究综述

梁明理^{1*} 孙强¹ 闫赞¹ 王黎霞² 李仁中² 赵津²

1. 山东大学卫生管理与政策研究中心 卫生部卫生经济与政策研究重点实验室 山东济南 250012

2. 中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心 北京 102206

【摘要】目前,为了控制耐多药结核病,许多国家在世界卫生组织提出的 DOTS 和 DOTS-Plus 策略的基础上,实施诸如将各种医疗机构纳入国家结核病控制规划、限制抗结核药物获得、人力资源发展战略和使用固定剂量复合制剂等具体战略。我国虽然在耐多药结核病监测系统、医院和结防机构合作、设立定点医院和制定耐多药结核病规划等工作上取得了一定成绩,但存在国家层面的政策的缺失、医防合作效果差、人力资源紧张和抗结核药物管理混乱等不足。可能的建议是完善医防合作、制定定点医院补偿机制、加强结核病防治人员的培训、制定政策规范抗结核药物的销售和开展患者的保护性措施。

【关键词】耐多药结核病;控制策略;综述

中图分类号:R52 文献标识码:A 文章编号:1674-2982(2009)12-0027-04

The review of multi-drug resistance tuberculosis control strategies

LIANG Ming-li¹, SUN Qiang¹, YAN Yun¹, WANG Li-xia², LI Ren-zhong², ZHAO Jin²

1. Center for Health Management and Policy of Shandong University, Key lab for Health Economics and Policy Research of Ministry of Health, Shandong Jinan 250012, China

2. National Center for Tuberculosis Prevention and Control of China CDC, Beijing 102206, China

【Abstract】 At present, in order to control Multi-Drug Resistance Tuberculosis, according to DOTS and DOTS-Plus strategies proposed by WHO, many countries have implemented many specific strategies, such as involving all providers into TB control, limiting the acquirement of anti-tuberculosis drugs, strengthening the training of human resources and using Fixed Dose Combination etc. China has made some progress in the MDR-TB control in terms of setting up MDR-TB surveillance system, engaging different health providers into TB control and designing MDR-TB control guidelines, but currently at the national level the overall MDR-TB control strategies is still lacked, the collaboration between hospitals and TB dispensaries should be further strengthened, human resources aren't enough and anti-tuberculosis can be bought easily. We can adopt suggestions such as improving collaboration between hospitals and TB dispensaries, working out designated hospitals reimbursement mechanism, enhancing TB workers' straining, designing guidelines on anti-tuberculosis drugs and protecting patients from catastrophic expenditure.

【Key words】 Multi-drug resistance tuberculosis, Control strategies, Review

耐多药结核病(Multi-Drug Resistance Tuberculosis, MDR-TB)是指耐异烟肼和利福平两种以上抗结核药物的结核分支杆菌引起的结核病,其具有治疗时间长、治疗难度大、治疗费用高、治愈率低、死亡率高等特点,而且是重要的传染源。随着 HIV 感染者增加等不利因素的增加,对结核病的控制产生了很

大的影响。世界范围内初始耐多药率中位数为 1.2%,获得性耐多药率中位数为 7.7%,据世界卫生组织估计,每年有 30 万~60 万的新增耐多药结核病患者出现,全世界有大约 100 万的耐多药结核病患者。^[1]

我国是全球 22 个结核病高负担国家之一,疫情

* 基金项目:“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项结核病发病模式研究(编号:2008ZX10003-007)。

作者简介:梁明理,男(1983 年-),硕士研究生,研究方向为结核病控制策略。E-mail: liangmingli0607@163.com

通讯作者:孙强。E-mail: qiangs@sdu.edu.cn

的严重性仅次于印度,且我国结核病耐药情况十分突出,耐药率高达46%,随着HIV感染的蔓延及流动人口的增加,耐多药结核病的发生及传播更加广泛。我国2000年全国结核病流行病学抽样调查对6种抗结核药物的耐药性进行测定,结果显示:耐多药率为10.7%,初始和获得性耐多药率分别为7.6%、17.1%。^[2]可以看出,我国的耐多药率高于全球水平,按现有196万菌阳肺结核患者计算,我国目前有MDR-TB患者约20万,据世界卫生组织估计,我国的MDR-TB患者占世界MDR-TB患者的1/4左右。^[3]

1994—1995年启动的DOTS(直接面试下的短期化疗, Directly Observed Treatment Short-course)是发现和治愈结核病以及预防耐药结核病产生和传播的最佳方法。但是,随着MDR-TB流行情况的恶化,世界卫生组织意识到必须要有比现在更有效的方法,才能控制MDR-TB,并于2000年左右提出了DOTS-Plus,此计划必须由国家结核病控制规划执行或与国家结核病控制规划合作,DOTS策略的基本原则同样贯穿着DOTS-Plus,即持续的政治承诺、能够快速有效的确诊病人的国家诊断系统、使用合理的治疗方案(包括使用合理的二线药物和疾病监测)、有质量保证抗结核药物的持续供应与规范的疾病报告系统。

为了控制耐多药结核病,许多国家在世界卫生组织提出的DOTS和DOTS-Plus策略的基础上,制定了诸如将各种医疗机构纳入国家结核病控制规划、限制抗结核药物、人力资源发展战略和使用固定剂量复合制剂等具体战略,通过实施这些策略取得了一些成绩。我们国家虽然也实施了开展耐多药结核病监测、医防合作、设立定点医院和制定耐多药结核病规划等策略,但仍存在缺乏国家层面的政策、医防合作效果差、人力资源紧张和抗结核药物混乱等不足,通过综述国内外耐多药结核病控制策略,为我国耐多药结核病控制提供政策建议。

1 国际耐多药结核病控制策略

在MDR-TB控制上,世界各国主要是在实施DOTS策略的基础上,采用WHO提出的DOTS-PLUS计划,推行了一些具体策略。

1.1 加强结核病控制规划外的机构参与结核病控制

耐多药结核病产生的原因之一就是抗结核药物的不合理应用以及服药不规则,而实际工作中,只有

很少一部分结核病患者被转到国家结核病控制规划中,而国家结核病控制规划外机构提供的药物质量不高等因素的存在,进一步加重了抗结核药物不合理应用和不规则服药的现象。世界卫生组织在DOTS-Plus中提出了医防合作(Public-Public Mix/Private-Public Mix/Private-Private Mix, PPM)来提高结核病人转诊到结防机构的比例以及结核病人的发现率。在印度、菲律宾等国家,通过PPM的实施,结核病控制规划外的机构参与到结核病工作中,如印度将医学院校纳入到当地的结核病控制规划中,菲律宾的健康保险组织参与结核病控制规划等,提高了结核病患者的治疗效果,减少了耐多药结核病产生的危险性。^[4]

1.2 限制抗结核药物在结核病控制规划外医疗机构或药店的获得性,特别是限制二线抗结核药物的获得性

各国为降低患者买药自服或购买剂量不足药物的可能性,要求只有国家结核病控制规划内部的机构才有权开具抗结核处方和销售药物,其他机构禁止销售抗结核药物,如巴西、叙利亚等国家,已经立法完全禁止二线抗结核药物在药店的销售,授予国家结核病控制规划对这类药品的垄断采购权和分发权。在一部分国家中,这个规定行之有效,在结核病定点公立或私立治疗机构外,抗结核药物是无法获得的;还有一些其他国家,已经出台了相应的规定,但没能很好的实施,处罚力度较轻,因此需要强化规范的实施。^[4]

1.3 实施人力资源发展战略

DOTS已经在许多国家得到了迅速的推广,但与此同时,工作人员的培训、督导能力和人力资源管理信息等方面是远远不足的。为了解决人力资源问题,在印度尼西亚、孟加拉国等国家,将人力资源发展战略作为国家结核病控制规划的一个重点,印度尼西亚早在2000年就开始了人力资源发展战略,通过回顾现有的培训项目、培训材料和发展任务、技能培训等专业材料,组织持续的培训,利用外部资金招募中央或省级的工作人员。^[4]

1.4 推荐固定剂量复合制剂

为了成功治疗结核病和预防耐多药结核病的产生,减少非耐药结核病患者不规则服药,提高患者规则服药的依从性,世界卫生组织、国家防痨和肺部疾病联盟推荐使用固定剂量复合制剂。目前已经有66

个国家使用二药、三药和四药固定剂量复合制剂作为新涂阳病例两个月强化期的治疗,有 61 个国家采用二药固定剂量复合制剂进行继续期治疗。

1.5 开展对控制策略的评价

一些研究已经完成了对不同国家的耐多药结核病控制策略的评价。这些评价主要是对策略进行的成本效果分析,结果表明,尽管 DOTS-Plus 计划已经证明是有成本效果的,但是在低、中收入国家,DOTS-Plus 计划并不是 DOTS 计划的替代品,反而必须与有效的国家结核病控制相结合实施。强调通过加强常规的 DOTS 计划控制耐多药结核病,资源不能从 DOTS 转移到 DOTS-Plus 中,反而,DOTS-Plus 应该作为强大的、已经存在的 DOTS 计划的一个补充,如果执行 DOTS-Plus 计划造成 DOTS 效果降低,那么 DOTS-Plus 将变成低效果和更加昂贵的计划,从而失去其成本效果。Dye 等同样强调通过加强常规的 DOTS 计划在控制耐多药结核病中的重要性。^[5-10] 与 Sterling 等相似,Resch 等提醒政策制定者,资源用于加强已有的 DOTS 策略比重新启动 DOTS-Plus 计划更好,然而,他们也认为拥有强大的 DOTS 和 DOTS-Plus 两种计划是“资源的合理应用”。^[11-17]

2 我国耐多药结核病控制的情况

2.1 取得的主要成绩

我国目前在耐多药结核病控制方面,已经按照 DOTS-Plus 计划开展了耐多药结核病控制工作,取得了一定的成绩:

一是对耐多药结核病的流行状况进行监测并利用项目对患者进行免费治疗。1996 年起,我们国家的 13 个省陆续开展了药物敏感性监测项目;部分地区在全球基金项目的资助下,已经对辖区内的耐多药结核病患者实施免费诊断、治疗,提高了患者规则治疗的依从性和治疗效果。

二是医防合作的实施和定点医院的设置。已经将综合医院、乡镇卫生院和村医纳入到结核病控制规划中,开展医院和结防机构之间的合作。为了提高耐多药结核病的控制效果,许多省份已经成立了耐多药结核病的定点医院,将本地区的患者集中到定点医院进行治疗;制定了转诊费和管理费等激励医疗机构发挥结核病控制作用的措施,通过开展上述工作,新发涂阳的发现率和治愈率显著提高,减少了二线抗结核药的使用,降低了患者费用,同时起到

预防耐多药结核病产生危险的效果。^[18-22]

三是制定了国家耐多药结核病控制规范,包括耐多药结核病的诊断和治疗流程规范,耐多药结核病患者的管理等详细的操作细则。

2.2 存在的不足

我们国家虽然已经取得了一定的成绩,但关于我国耐多药结核病控制的策略研究很少,要实现耐多药结核病控制的目标,我们还有很多不足。这些不足很多没有在文献中涉及,是我们在此课题的现场研究过程中发现的问题,一是国家层面缺乏耐多药结核病控制策略;二是医防合作效果较差、对定点医院的重视和补偿不足;三是人力资源的不足和人员素质低下;四是抗结核药品的销售混乱。

3 政策建议

综上所述,我们必须在保证当前 DOTS 策略实施力度的基础上,进一步强化 DOTS-Plus 策略,制定国家耐多药结核病控制策略,同时要加强对四个方面的工作。

3.1 完善多方合作,制定定点医院补偿机制

设计机制,挖掘患者和社区的潜力,确定所有医院,并将所有类型的医院与国家结核病控制规划联系起来,进一步完善和加强医防合作。在国家级和省级建立特别工作小组,在医院内建立领导小组或委员会,完善定期的协调、联席会议等制度,发挥行政及私人关系在协调中的作用。在当地指定耐多药结核病定点医院,重视定点医院的作用,为激励定点医院,制定定点医院补偿机制,加大对定点医院的补偿,强化定点医院在耐多药结核病诊断、治疗等方面的功能。

3.2 加强结核病防治人员的培训

加强基本结核病控制和耐多药/广泛耐药结核病管理,就必须加强对医务人员的培训,特别是临床医生、实验室人员,确保医务人员按照《国际结核病关怀标准》,给患者和可疑患者提供关怀;让实验室人员掌握新型快速的抗结核药物药敏试验,为推广快速药敏试验技术奠定基础,以便早期发现耐多药结核病患者,这对于耐多药结核病的控制是至关重要的。

3.3 制定规范,规范药物的销售

国家应该制定抗结核药物的管理政策,规范抗

结核药物的销售,规定结核病定点医院或结核病防治机构才能销售抗结核药物,结核病患者不能从其他医院或药店随意买到抗结核药物。

3.4 开展患者的保护性措施

根据目前我国的社会保障制度,将结核病纳入新型农村合作医疗、城镇职工基本医疗保险和城镇居民基本医疗保险,对患者的医疗花费进行补偿或为患者提供奖励和基本的费用,为一些弱势群体消除求医障碍。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis[M]. 2006.

[2] 叶莺,严延生. 耐多药结核的流行概况[J]. 疾病控制杂志, 2008, 12(1): 63-65.

[3] 徐瑛. 耐多药结核病研究进展[J]. 预防医学情报杂志, 2008, 24(4): 290-293.

[4] 耐多药/广泛耐药结核高负担国家部长级会议报告[R]. 北京, 2009.

[5] Dye C, Williams B, Espinal M, et al. Erasing the world's slow stain; Strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis [J]. Science, 2002, 295(5562): 2042-2046.

[6] Sterling T, Lehmann H, Frieden T. Impact of DOTS compared with DOTS-plus on multidrug resistant tuberculosis and tuberculosis deaths: decision analysis[J]. BMJ, 2003, 326(7389): 574.

[7] Baltussen R, Floyd K, Dye C. Cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries [J]. BMJ, 2005, 331(7529): 1364-1369.

[8] Resch S, Salomon J, Murray M, et al. Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis [J]. PLoS Medicine, 2006, 3(9): 1048-1057.

[9] Drobniewski F, Balabanova Y, Coker R. Clinical features, diagnosis, and management of multiple drug-resistant tuberculosis since 2002[J]. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2004, 10(3): 211-217.

[10] Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis; Part II. Active tuberculosis and drug resistance[J]. Expert Rev. Mol. Diagn, 2006, 6(3): 423-432.

[11] Mukherjee J S, Rich M L, Socci A R, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculo-

sis[J]. Lancet, 2004, 363(9407): 474-481.

[12] DOTS-Plus and the Green Light Committee [EB/OL]. [2009-11-06]. http://www.who.int/tb/dots/dotsplus/management_old/en/.

[13] Chan E D, Laurel V, Strand M J, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004, 169(10): 1103-1109.

[14] Leimane V, Riekstina V, Holtz T H, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia; a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2005, 365(9456): 318-326.

[15] Nathanson E, Lambregts-van W C, Rich M L, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings[J]. Emerging Infectious Diseases, 2006, 12(9): 1389-1397.

[16] Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru [J]. New England Journal of Medicine, 2003, 348(2): 119-128.

[17] Tupasi T E, Gupta R, Quelapio M I, et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines[J]. PLoS Medicine, 2006, 3(9): 1587-1596.

[18] 卫生部疾病预防控制局. 中国结核病防治规划实施工作指南(征求意见稿)[EB/OL]. (2009-11-28) [2009-11-06]. <http://www.cphc.org.cn/Article.asp?ClassID=5&ArticleID=2787>.

[19] 王黎霞,成诗明,徐敏,等. 加强结防机构与医院的合作提高肺结核病人发现试点报告[R]. 中国防痨杂志, 2007, 29(6): 479-482.

[20] 李飞,程冬梅,梁瞞保. 综合医院转诊对提高肺结核病人发现工作的分析[J]. 预防医学论坛, 2008, 14(9): 828-829.

[21] 李建伟,钟球,黄桂清,等. 医疗系统转诊在肺结核病人发现工作中的作用[J]. 中国防痨杂志, 2007, 29(4): 312-314.

[22] 熊昌富,王小靖,周丽平,等. 目标考核对提高肺结核病人转诊和追踪效果的评价[J]. 中国热带医学, 2006, 6(11): 1957-1959.

[收稿日期:2009-11-16 修回日期:2009-11-20]

(编辑 何平)