

近日，首都医科大学附属北京安贞医院马长生、白融、刘念，北京大学人民医院胡大一等发表在《中华心血管病杂志》的一篇题为“改变中国心血管病‘孤儿药’现状刻不容缓”的文章引起广泛关注，该文探讨了中国心血管病“孤儿药”现状与困惑，并呼吁社会各界应广泛关注，并敦促相关政策的有效支撑，以有利于“孤儿药”在我国临床的有效推进。

“孤儿药” 缺乏或是重大医疗风险

我国很多心血管罕见病患者无药可救

▲ 本报记者 许奉彦



胡大一 教授

“孤儿药”供需矛盾和中外差别已成为一个关系到我国人群健康的亟待解决的重大问题，这既是患者生命健康的需要，也是我国社会文明程度提升的反映。”

什么是“孤儿药”？“孤儿药”在国际上的通用定义是指用于预防、诊断、治疗罕见疾病或罕见状态的药物、疫苗或试剂。世界卫生组织将罕见疾病定义为患病人数占总人口0.65%~1.00%的疾病或病变，其中被美国国立卫生研究院（NIH）认定的心血管系统罕见病就有130余种，包括长QT综合征、Brugada综合征、致心律失常性右室心肌病、儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速（CPVT）、Ebstein畸形、糖原累积症、Danon病、Fabry病、左心发育不全综合征等，绝大多数都是遗传性或遗传倾向的疾病。

胡大一教授一语中的：“由于‘孤儿药’的商业

利润极低，研发和生产成本根本无法通过销售得到回报，制药企业因无利可图而对这类药物缺乏兴趣，使得很多罕见病患者陷入无药可用的境地。这一现象在我国特别是在心血管病领域表现得尤为突出。”

令人胡大一教授无法接受的是，一些在国外被广泛使用的并非针对罕见疾病，用于治疗常见疾病的心血管系统药物，在我国却由于种种原因沦为“孤儿药”且没有合法渠道从国外携入使用，导致很多患者不能得到及时诊断和合理治疗。经典的“孤儿药”通常为独家生产并受专利保护，价格昂贵，而这些“有中国特色的孤儿药”在国外都是临床疗效肯定、适用人群广泛、价格非常

低廉的基本用药。

“众多的实例，如氟卡尼、奎尼丁等药物的缺乏，说明这种供需矛盾和中外差别已经成为一个关系到我国人群健康的亟待解决的重大问题。”胡大一教授表示担忧。

马长生教授强调，长QT综合征、短QT综合征、Brugada综合征、CPVT等都是猝死率极高的遗传性心律失常疾病，儿童和年轻患者占很大比例，即使在置入ICD后仍需终身服用抗心律失常药物并依赖这些药物维持生命；如果这些罕见疾病的先证者不能获得及时诊断和治疗，将直接影响到家族成员的健康和后代的延续。

针对类似氟卡尼、拉贝洛尔等在国外属于一线

基本用药而在我国沦为“孤儿药”的事实，马长生直言，这折射出我国居民基本健康保障体系还存在很多缺陷，与中国飞速发展的经济实力明显不符，加上我国实施计划生育政策的特殊性，“孤儿药”缺乏将带来比其他任何国家都要严重和复杂的医疗和社会问题。

马长生教授呼吁，希望全国心血管病医师通过各种渠道敦促社会各界对我国心血管病领域“孤儿药”匮乏形势加以重视，并以此抛砖引玉，促使医药管理部门制定相应法规，给予“孤儿药”的研发、生产、注册、销售和监管以倾斜政策，对在国内有生产能力的尽早复产、对短期内无法国产化的直接从国外引进。



马长生 教授

希望全国心血管病医师通过各种渠道敦促社会各界对“孤儿药”匮乏形势加以重视。因为“孤儿药”缺乏将带来比其他任何国家都要严重和复杂的医疗和社会问题。

氟卡尼： 我国从未上市 国外广泛使用

氟卡尼是一种心脏钠通道阻滞剂，属于Ic类抗心律失常药物。该药物从未被引进到中国或在国内生产，主要是由于20世纪90年代初，CAST试验发现，应用氟卡尼治疗心肌梗死后的无症状室性心律失常，不仅未能提高患者的生存率，反而增加死亡率或再发急性心肌梗死的概率。然而，对于无心肌缺血、心衰或严重心肌梗厚等的患者，氟卡尼迄今仍是在欧美国家广泛使用的广谱抗心律失常药物，被欧美指南推荐为不伴有器质性心脏病的房颤的一线治疗药物，其转复阵发性房颤的效率远高于目前临床常用的胺碘酮。显然，我国庞大的阵发性房颤患者未能接受最佳药物治疗。

氟卡尼也是用于Brugada综合征药物激发试验的经典药物，对该病的诊断和鉴别诊断具有重要价值，由于指南推荐的其他药物（阿义马林、普鲁卡因胺、吡西卡尼）在中国也无供应，我国几乎所有疑似Brugada综合征的患者都无法通过标准的激发试验明确或排除诊断。

此外，氟卡尼也可用于β受体阻滞剂治疗无效、反复发生晕厥或多形性室性心动过速的CPVT患者。这类患者即使在置入式心律转复除颤器（ICD）的保护下仍有非常高的死亡率，氟卡尼可有效减少运动诱发的室性心律失常，并已被国际专家共识作为II a级推荐的CPVT治疗措施之一。

奎尼丁： 救命药常常无供应

奎尼丁曾在我国被用于阵发性房颤、房扑的药物复律，药物来源包括国产普通剂型和进口缓释剂型。该药在20世纪90年代后期从中国市场消失。虽然奎尼丁可导致QT间期延长而使患者可能发生“奎尼丁晕厥”，现在也有其他替代药物用于转复异位房性心律，但奎尼丁的适应证近年来已有扩展。

奎尼丁是目前唯一可有效预防和治疗Brugada综合征致死性心律失常电风暴的药物，也是唯一被证实能使短QT综合征患者QT间期正常化和室颤诱发率减低的药物，因而成为罕见病的“救命药”。

文献报道人群中Brugada综合征患病率为1/5000、QTc < 350ms的发生率为1/10 000

估算，我国目前可能有260 000例Brugada综合征和130 000例短QT综合征患者不能得到有效的药物干预。2013年由以色列的Arthur Wilde教授发起，通过对131个国家的273位医生进行问卷调查发现，奎尼丁在包括中国在内的99个国家（76%）无供应、在13个国家（10%）获取困难，并收集到22个可能与奎尼丁短缺相关的严重心律失常事件，其中有2个致死性病例，该文最后将这种严峻的奎尼丁短缺形势称为“全球范围内的重大医疗风险”。不仅如此，当前市场上可供的只有氢化奎尼丁，其药效和安全性似乎都不及以往使用的硫酸奎尼丁或奎尼丁聚半乳糖酯。

纳多洛尔： 从首选药物到无药

纳多洛尔半衰期长达17~24 h、效力是普萘洛尔2~9倍的β受体阻滞剂，其是治疗各种长QT综合征的首选药物，并在较小剂量下发挥强大抗交感神经作用，有效控制各种顽固性心律失常和心CPVT相关的电风暴。

我国未生产或进口纳多洛尔，其他曾经使用过的β受体阻滞剂美托洛尔注射剂、阿替洛尔、拉贝洛尔等也已非常难获得，作为治疗心血管病的重要药物类别，国内可供选择的β受体阻滞剂非常少，难以满足患者个体化治疗的需求。

甲基多巴、拉贝洛尔和胍苯哒嗪： 一线药物难求

孕产妇死亡率是评价一个国家或地区健康状况的重要指标，我国2008年孕产妇死亡率（31.6/10万）仅相当于美国1965年的水平，2010年降至30.0/10万，其中妊娠高血压是导致孕产妇死亡的第二位死因。我国妊娠高血压的发病率为孕妇的5.6%~9.4%，适度、安全地控制血压是降低我国孕产妇死亡率的关键措施之一。

遗憾的是，被欧美妇产科学会和高血压学会指南推荐、有效性与安全性最高的几种用于治疗妊娠高血压和子痫的药物甲基多巴、拉贝洛尔和胍苯哒嗪在我国都属“孤儿药”，几乎没有企业生产和销售，我国绝大多数妊娠高血压患者都在使用国际指南推荐的二线或次选药物。