

第五章 治療期間之監測與不良反應之處理及處方調整

當病人開始接受抗結核藥物之後，診治醫師應在治療過程中，定期安排追蹤檢查，以評估病人的臨床反應與治療成效，同時早期發現並及時處理藥物的不良反應，以提高治療的成功率。結核病治療過程中發生藥物不良反應，常造成病人無法持續治療或不願規則服藥，這些都是導致治療中斷與抗藥性產生的主要原因。因此，無論病人抱怨的不良反應如何微不足道、多麼千奇百怪、匪夷所思，只要足以影響病人服藥意願，診治醫師即應認真面對。除本章內容中所建議之處置外，診治醫師應隨時根據病人臨床狀況判斷，及時安排各項相關檢查。

此外，在治療結核病的過程中，病人體內細菌的數量、細菌對藥物的反應都處於變動的狀態。不同時間點發生藥物不良反應、中斷服藥，對治療結果的衝擊往往是不同的。因此，治療病人要從頭到尾根據完整的疾病過程來整體評估。本章針對發生藥物不良反應之後的建議處方，僅為一般情況下的較佳選擇，供診治醫師參考，多半沒有實證的依據。由於臨床考慮諸多，決不可拘泥於這些專家建議處方而忽略了病人個體差異與犧牲了醫療處置上不可或缺的應變。診治醫師可以為病人量身設計處方，保留治療的彈性，但是這種調整，請儘可能和結核病專家共同討論決定，或將病人轉介到疾病管制署指定的醫療團隊，以免產生抗藥性。

5.1 監測治療的反應：

5.1.1 目的

在標準的抗結核藥物處方下，初次治療的病人，能夠有95%以上的完治率。然而，妥善的追蹤檢查，能幫助診治醫師了解治療後的反應，確定後續治療方針以及提早發現治療上的問題，例如治療失敗、服藥順從性 (adherence) 不佳等。

5.1.2 治療中的監測

1. **服藥順從性**：若無其他因素，診治醫師應儘量鼓勵、勸說病人加入都治計畫 (directly observed therapy · DOT)，接受觀察用藥，以提高病人服藥順從性，特別是針對痰塗片陽性病人。若有問題，應立即通知結核病個案管理師及公衛人員一同解決。診治醫師應注意以下幾點：
 - 1-1. 病人是否依約定時間返診：診治醫師應主動為病人預約下次回診時間，提高病人回診動機。未依約返診追蹤的病人應列為服藥順從性不佳的高危險群。
 - 1-2. 詢問病人服藥顆數及服藥時間：能正確回答的病人，未必代表規則服藥；但無法正確回答的病人，應格外注意其服藥順從性的問題。
 - 1-3. 抗結核藥物，不宜開立慢性病連續處方箋。
2. **痰檢查**：至少在治療約兩個月、五個月以及完治時收集兩套痰追蹤檢查塗片耐酸性染色及分枝桿菌培養。

過去的研究顯示，治療兩個月後痰培養依舊陽性的病人，發生治療失敗、或復發的機會較高。因此，在治療約兩個月時追蹤查痰非常的重要。對於治療前胸

部X光顯示有開洞病灶、且治療兩個月後仍持續陽性的病人，應該考慮將整個結核病治療的療程延長至少三個月（總共九個月以上）。而在治療約五個月時，必須再驗痰以確定是否有治療失敗的可能。

除了上述時間點以外，對於痰塗片或培養陽性的病人，建議每月追蹤驗痰直至陰轉為止。

3. **胸部X光檢查：**非多重抗藥結核病的病人，治療前、治療後1~2個月、及完治時，建議追蹤胸部X光。至於多重抗藥病人則建議每三個月追蹤胸部X光，特別是加強期，以作為藥物治療反應的參考。但應避免只根據胸部X光就冒然決定停藥。
4. **病毒學檢查：**由於B型、C型肝炎、或愛滋病毒感染，於結核病治療過程中，發生肝炎的機會較高，治療結核病前，如果不確定是否有B、C型肝炎以及愛滋病毒感染，建議為病人開立相關檢查，例如B型肝炎病毒表面抗原（HbsAg）和C型肝炎病毒抗體（anti-HCV Ab）。若病人未拒絕，建議同時檢測愛滋病毒相關血清學檢查。
5. **血液及生化檢查：**結核病人在治療前以及開始治療後的第2、4、8週，應考慮安排全血球計數（complete blood count，簡稱CBC）、白血球分類計數、aspartate aminotransferase（AST）、alanine aminotransferase（ALT）、bilirubin、uric acid、blood urea nitrogen（BUN）、creatinine等檢查。若病人有B、C型肝炎或愛滋病，或治療前各種血液及生化指數異常，則返診的頻率以及血液及生化檢查應更為密集。除此之外，建議治療前可檢查飯前血糖或糖化血色素以了解病人是否同時罹患糖尿病；若病人有糖尿病，治療過程中建議持續追蹤血糖控制狀況並調整糖尿病相關用藥。
6. **視力：**使用ethambutol（EMB）之病人，宜每月檢查視力及辨色力。若病人有較高的風險發生視神經炎，在確定為藥物全敏感之結核病後，可考慮停止使用EMB。
7. **聽力：**使用aminoglycoside或polypeptide類藥物的結核病人宜注意追蹤聽力及平衡能力。

5.1.3 完成治療後的監測：目前的證據顯示，完成治療後的結核病人，比一般人有更高的機會再得結核病。完治後的第一年建議每半年追蹤一次，此後每年追蹤一次。追蹤時，建議安排胸部X光檢查，並考慮驗痰。

5.2 不良反應：

5.2.1 處理原則：結核病人於接受抗結核藥物治療中，如發生藥物不良反應，診療醫師應根據該不良反應的嚴重度妥善處理，但不一定需立即停藥。

1. **密切觀察即可，不必停藥：**例如以下這幾種不良反應。

1-1. 無症狀而AST/ALT未超過正常上限的五倍，或有輕微肝炎症狀（包括全身倦

怠、食慾不振、噁心、腸胃不適、嘔吐、右上腹痛、黃疸) 但AST/ALT未超過正常上限的三倍。

- 1-2. 輕微的皮膚搔癢。
- 1-3. 一開始用藥後發生類流感症狀(flu-like syndrome · 包括虛弱[weakness]、全身倦怠[fatigue]、噁心[nausea]、嘔吐[vomiting]、頭痛[headache]、發燒[fever]、肌肉痠痛[aches]、盜汗[sweats]、頭昏[dizziness]、呼吸短促[shortness of breath]、潮紅[flushing]、以及寒顫[chills])，若AST/ALT未超過正常上限的三倍，可給予心理支持或改為睡前服藥。
- 1-4. 血清中尿酸濃度在13 mg/dL以下，沒有關節炎的症狀時，請病人多喝水，並攝取低普林飲食，暫不停藥也不使用降尿酸藥物。
2. **症狀治療即可，不必停藥：**例如以下這幾種不良反應。
 - 2-1. 病人發生腸胃不適症狀時，可將藥物改為飯後服用，或併用 metoclopramide 等藥物來緩解
 - 2-2. 輕度皮膚搔癢，可開立抗組織胺劑來緩解不適。
 - 2-3. 輕度痛風、關節酸痛，先以短暫非類固醇抗發炎藥物 (NSAID) 作症狀處理。
 - 2-4. 輕微的末梢神經麻木，可以使用 pyridoxine 改善。
3. **須停藥：**發生此類不良反應時，若非常確定該不良反應是由某一特定結核藥物所致 (如 pyrazinamide [PZA] 引發無法改善之高尿酸血症)，可以直接停止該藥；否則建議停止所有抗結核藥物，俟不良反應消失或減緩後，以逐一嘗試用藥方式 (rechallenge) 找出導致此不良反應之藥物，此後不再使用該藥物，並參考本章後半部建議之處方繼續治療病人。
 - 3-1. 有肝炎症狀而AST/ALT超過正常上限的三倍；或無肝炎症狀但AST/ALT超過正常上限的五倍。
 - 3-2. 嚴重之貧血、血小板下降、紫斑、白血球低下、或甚至泛血球寡少症。
 - 3-3. 使用抗結核藥物後，creatinine上升超過0.5 mg/dL。同時留意是否可能有其他腎功能惡化的原因，例如腎前 (pre-renal)、或腎後 (post-renal) 因素。
 - 3-4. 嚴重無法緩解之痛風症狀、或已經攝取足夠水分且接受低普林飲食之後血清尿酸值仍高於13 mg/dL、或高尿酸血症併急性腎功能惡化。
 - 3-5. 嚴重無法緩解之皮疹、搔癢、或併發 toxic epidermal necrolysis、Stevens-Johnson syndrome。
 - 3-6. 視力惡化。
 - 3-7. 其他任何導致病人無法規則服藥的不良反應、或不適反應。

5.2.2 各種不良反應的處理：抗結核藥物之不良反應大多數對身體影響不大，是安全的。

但也有個別情況會出現比較嚴重之症狀，所以在使用藥物過程中，醫生應密切注意病人臨床症狀，並追蹤各項必要的血液及生化檢查，及時有效得處理不良反應，以確保完成治療，達到治癒的目的。

若因為嚴重不良反應而必須停止服用原本的抗結核藥物，原則上宜等待不良反應消失或趨於正常時，逐一加入抗結核藥物，重新開始治療。病人若有以下任何一種情況，宜考慮在不良反應尚未緩解之前選擇其他抗結核藥物治療：

1. 結核病情嚴重，可能危及生命或造成無法復原之傷害，例如結核病併發成人呼吸窘迫症、結核性腦膜炎等。
2. 病人具有高傳染力且無法適當隔離。

目前並無足夠的證據確認isoniazid (INH) 與rifampin (RMP) 兩者引發藥物性肝炎的危險性孰高孰低。因此，當病人不良反應消失或趨於正常而考慮逐一加藥時，建議先加INH，後加RMP，尤其是在治療加強期，理由有二：

1. 在所有第一線抗結核藥物當中，INH具有最高的早期殺菌力 (early bactericidal activity)，可以迅速減少病人體內結核分枝桿菌量，改善臨床症狀及降低傳染力。
2. 逐一加藥時，由於使用的藥物種類往往不足，因此最先使用的藥物，最有可能產生抗藥性。基於保護RMP，優先加入INH。

1. **肝炎**：由於台灣地區結核病人的年齡層偏高，同時病毒性肝炎盛行，再加上較多的*N-acetyltransferase 2*的slow acetylator，因此產生肝炎的機會高於大部分結核病盛行地區。

1-1. 肝炎的定義：

- (1) 治療前肝功能正常者：無肝炎臨床症狀者，其肝功能超過正常值的五倍；或有肝炎臨床症狀者，其肝功能超過正常值的三倍或total bilirubin超過3 mg/dL。
- (2) 治療前肝功能不正常者：肝功能超過治療前的兩倍。

1-2. 發生原因：抗結核藥物治療過程中，可能產生肝炎的原因有很多，包括：

- (1) **藥物性肝炎**：第一線抗結核藥物中，INH、RMP、及PZA皆有可能導致藥物性肝炎。Fluoroquinolone (FQ) 類藥物，近來也有報告指出可能會產生嚴重肝炎。
- (2) **病毒性肝炎**：如果病人同時罹患B型或C型肝炎，那麼還必須考慮是否有B、C型肝炎病毒發作的可能，可由檢測病毒量來確定是否因為B型肝炎急性發作而導致肝炎。
- (3) **酒精性肝炎**：詳細詢問病史，確定是否有酗酒的情形。可由生化檢測 (r-GT) 來進一步確定。
- (4) **其他**：肝硬化、肝癌、心衰竭，或服用其他具有肝毒性的藥物，都必須列入考慮。

1-3. 處理方式：

- (1) **肝功能的追蹤檢查：**肝功能未恢復正常或未下降至正常上限的三倍以下時，建議每週追蹤1-2次肝功能。
 - (2) **處方的調整：**若肝炎發生時，臨床判斷必須繼續抗結核藥物治療，考慮以一種針劑（通常是SM或kanamycin [KM]，選擇的原則詳見5.3.1之說明）、EMB、加上一種FQ類藥物治療。由於FQ類藥物也可能造成肝炎，因此治療過程中仍須持續追蹤肝功能。如果暫時沒有必要繼續抗結核藥物治療，建議等待肝功能恢復或下降至正常上限的三倍以下後，依INH→RMP→PZA順序，再重新進行漸進式給藥試驗（表5-1），逐一加入其他一線藥物。逐一加藥的過程中，可以同時使用足夠劑量的EMB。俟成功加上足夠有效藥物後，可以停止SM/KM。若病人之藥物性肝炎嚴重或合併有黃疸，在成功地重新使用上INH及RMP之後，不建議嘗試加入PZA。
 - (3) **其他可能造成肝炎原因的處理：**結核病治療過程中，一定要建議病人避免飲酒、自行服用其他藥物、補品、或健康食品。如果確定為B型肝炎急性發作，同時PT延長超過三秒，且bilirubin > 2 mg/dL，可以照會肝膽腸胃科醫師開立抗B型肝炎病毒藥物。
2. **皮疹：**不良反應的表現，可以從最輕微的acne、urticaria，或是不太嚴重的maculopapular rash、exfoliative dermatitis、erythema multiforme，到最嚴重且可能致命的Stevens-Johnson症候群、toxic epidermal necrolysis。一般輕微的皮疹，服藥兩週內會自行減輕或消失，不需要特別處理。
- 2-1. **引發藥物：**第一線藥物中，每種藥物都可能產生皮疹。
- 2-2. **處理方式：**
- (1) 一般而言，皮膚不良反應的問題，與腸胃不適的處理方式類似，大約在兩週內會自行減緩或消失，診治醫師只須給予心理支持。
 - (2) 症狀較嚴重者，可使用抗組織胺以緩和皮疹、皮癢的症狀，其中鎮靜效果越強者，治療皮疹的效果越佳，但須考慮可能造成的中樞神經不良反應，例如頭暈、嗜睡等。
 - (3) 症狀嚴重者，宜立即停止所有抗結核藥物，待症狀完全解除後，依INH→RMP→EMB→PZA的順序，由小劑量至足夠劑量的方式，進行藥物減敏試驗（de-sensitization）（表5-2）。只有在出現較嚴重的過敏反應時，才可考慮使用類固醇（如每天prednisolone 10 - 15 mg分二或三次口服），使治療得以繼續進行。
3. **視神經炎：**最常見的臨床表現為視力降低、紅綠色盲（dyschromatopsia）、中央盲點（central scotoma），通常兩眼一起發生。由於台灣地區結核病人的年齡層偏高，有較多的病人同時罹患糖尿病或腎臟疾病，視神經炎的機會同樣高於

大部分結核病盛行地區，且較可能產生無法恢復的視力傷害，應特別注意。

3-1. 發生原因：EMB是最常見造成視神經炎的藥物，在建議的劑量下（15 – 20 mg/kg），視神經炎發生機率大約介於1 – 2%，永久視力缺損的發生率則小於1%。但是，不單單僅有EMB會造成視神經炎，其他抗結核藥物包括INH、rifabutin、ethionamide、以及clofazimine、linezolid等等，也都被報告有視力傷害的可能。

3-2. 處理方式：

- (1) 發生嚴重的視力傷害時，應立即停止可能產生視神經毒性的藥物，包括上列所有藥物；唯此時應特別注意處方是否有藥物不足的問題。輕微的視力模糊時，可以先停止EMB，之後密切觀察。
- (2) 照會眼科醫師。

4. 腸胃不適：

4-1. 引發藥物：第一線藥物中，PZA是最常引起腸胃不適的藥物。另外，飯前服用INH與RMP，血中藥物濃度會比飯後服用稍高，但腸胃道的不良反應也因此而顯著提高。

4-2. 處理方式：一般而言，腸胃不適的問題，大約在兩週內會自行減緩或消失，診治醫師只須給予心理支持，通常不需藥物處理或調整。症狀較嚴重者，可以建議病人飯後或與食物一起服用，或在睡前給藥。但若症狀嚴重，應立即停止所有抗結核藥物，待症狀改善後，逐一加入足夠之抗結核藥物。

5. 血球細胞減少：最常見的引發藥物為rifabutin和RMP，但偶而INH也會產生hemolytic anemia、agranulocytosis等不良反應，EMB和PZA也有導致貧血的個案報告，因此，當病人發生嚴重的血球細胞減少時，應立即停止所有抗結核藥物，待血球恢復後，依INH→EMB→PZA的順序，進行漸進式給藥試驗，逐一加入其他一線藥物。

6. 高尿酸血症及關節炎：主要與PZA有關，但臨床上仍須注意是否有其他原因造成關節發炎，例如tuberculous arthritis、autoimmune arthropathy。血清中尿酸濃度在13 mg/dL以下，沒有關節炎的症狀時，只需請病人多喝水，並攝取低普林飲食。若已經攝取足夠水分且接受低普林飲食之後仍症狀嚴重、或血清尿酸濃度仍超過13 mg/dL時，應停止使用PZA，可考慮給予一般非類固醇止痛藥緩解症狀，此時因為會與PZA有藥物交互作用，不建議使用allopurinol。

7. 發燒及倦怠：第一線藥物中的INH和RMP，都可能產生drug fever，其中RMP會產生類流感症狀。一般會自行恢復或給予退燒藥，不需特別處理。

8. 聽力、平衡功能障礙：停用針劑藥物。

5.3 不良反應發生後抗結核處方的調整：

5.3.1 基本的概念：抗結核治療過程中發生不良反應時，除了上述針對不良反應本身的處理之外，後續的抗結核治療處方常常必須據以調整。但除了INH單一藥物無法使用、或者是INH和RMP兩種藥物同時無法使用這兩種情況，有較多的研究資料與處方調整建議以外，其餘情況下的建議多半沒有可靠且大規模的研究結果支持。因此，以下所列出的處方僅供大方向的參考，臨床醫師仍須參酌病人病情細心調整，並建議與結核病專家討論或轉診至結核病專責醫院。處方調整過後，仍應持續追蹤評估，以期能即早發現治療效果不佳或抗藥性的存在，並進一步修改用藥。處方調整的基本概念如下：

1. 大多數的不良反應發生在治療的一開始，此時結核分枝桿菌的藥物感受性試驗 (drug susceptibility test，以下簡稱 [藥敏]) 通常尚未有結果。因此，調整處方時，除了避開引發不良反應的藥物之外，同時仍須注意是否會有抗藥的問題存在，是故處方中藥物種類通常稍多，以避免因抗藥性而導致有效藥物不足 (舉例來說，若因為不良反應而試藥但單一處方時間太長導致抗藥性已然產生，就會有加一種藥等於是製造對該種藥物抗藥的細菌孳生；又或，因為不良反應無法使用EMB和PZA時，處方改為INH、RMP、加上一種FQ，但最後又發現該結核分枝桿菌株對INH抗藥)。本章之後的處方調整建議，將區分為藥敏結果已知和未知兩種情況說明。
2. 逐步上藥的過程應儘量縮短，若評估結核分枝桿菌的菌量很大 (例如胸部X光顯示有開洞病灶、或者痰塗片為強陽性)，可考慮於過程中輔以SM或KM，直至影像改善或痰塗片陰轉，以避免產生續發性抗藥 (acquired resistance)。
3. 有藥物不良反應，又遇上治療反應不佳時 (痰塗片價數未減少、胸部X光沒有進步、或臨床症狀沒有改善)，務必重新審視是否另有抗藥性的問題。此時，應考慮同時加上兩種或三種以上之替代藥物。
4. 使用FQ時，務必確認處方中有足夠種類的藥物 (最好同時有另外兩種高度可能有效的藥物，特別是針劑SM/KM)，以避免產生FQ續發性抗藥。必要時 (例如原本治療時顯示反應不佳)，應考慮加上prothionamide，並透過抗藥性快速分子檢測輔助臨床用藥選擇。
5. 無論如何，應儘快取得可靠的藥敏。若盡力取得檢體且所有檢體培養均為陰性，通常意味著結核分枝桿菌菌量較小。唯判讀藥敏結果時，必須了解該藥敏結果代表的是之前結核分枝桿菌株的藥敏，務必評估在最近這段治療時間內，是否可能已經產生續發性抗藥，導致藥敏改變。尤其是痰尚未陰轉，或治療反應不理想的病人。
6. 因為不良反應而無法使用RMP時，除非有其他禁忌，否則應先嘗試以rifabutin取代RMP進行治療。
7. 根據目前的共識，當結核分枝桿菌對於RMP抗藥時，治療處方傾向於使用多重抗藥結核病 (multidrug-resistant tuberculosis) 治療處方。因此，當病人因不良

反應無法使用rifamycin類藥物時，可考慮比照多重抗藥結核病處理。

8. 替代藥物的選擇，可以根據以下的順序：

8-1. FQ：levofloxacin或moxifloxacin兩者擇一。

8-2. 針劑：SM、KM、amikacin、或capreomycin四者擇一，一般前兩者較常使用。根據國內2016年結核病抗藥性監測的資料顯示，新病人和再治病人SM抗藥的比例分別為8%及13%。原則上當處方中其他藥物為一線藥物時，選擇使用SM；若處方中包含其他二線藥物，特別是FQ時，建議使用KM，唯此時若藥物感受性試驗確定SM敏感，可用SM取代KM，將其他三種aminoglycoside保留給多重抗藥結核病人使用。

8-3. 其他第二線用藥：prothionamide或ethionamide（臺灣目前僅有前者）、cycloserine或terizidone。原則上優先選用prothionamide或ethionamide。

5.3.2 處方的調整：建議的處方如表5-3所列。所列之處方僅為原則上的建議，診治醫師務必參酌病人病史及臨床狀況綜合判斷。

5.4 結語：

結核病的治療，通常需要六個月以上的時間，不是幾個星期就可以完全治好的，診治醫師在整個過程中，必須定期追蹤細菌學檢驗、胸部X光檢查，並隨時注意臨床症狀的變化，迅速妥善處理藥物的不良反應，以增進病人服藥順從性，提升完治率，如此才能有效控制結核病。

參考文獻

1. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, 4th ed. World Health Organization Document 2009;WHO/HTM/TB/2009.420.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf, online version accessed on 2017-07-19.
2. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003; 52: RR-11
3. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. Tuber Lung Dis 1996; 77: 37-42.
4. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. Chest 1991; 99: 465-71.
5. Saukkonen JJ, Cohn, DL, Jasmer RM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-52.
6. Donald P, Dermot M, Maritz S, Qazi SA, and World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity. World Health Organization Document 2006;WHO/HTM/TB/2006.365.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69366/1/WHO_HTM_TB_2006.365_eng.pdf?ua=1&ua=1, online version accessed on 2017-07-19.
7. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children, literature review and recommendations. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 1318-30.
8. Ezer N, Benedetti A, Darvish-Zargar M, Menzies D. Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2013; 17: 447-55.
9. Tan WC, Ong CK, Lo Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. Med J Malaysia 2007; 62: 143-6.
10. Wang JY, Liu CH, Hu FC, et al. Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. J Infect 2011; 62: 448-55.
11. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. World Health Organization Document 2016;WHO/HTM/TB/2016.04.
<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/MDRTBguidelines2016.pdf>, online version accessed on 2017-07-19.
12. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 59-68.

表 5-1 藥物性肝炎小量漸進式給藥試驗流程建議

日期(天)	藥物	劑量	肝功能檢測 ^a
0	-	-	+
1	INH	100 mg/day	
2	INH	200 mg/day	
3~5	INH	full dose	+
6	+RMP	150 mg/day	
7	+RMP	300 mg/day	
8~10	+RMP	full dose	+
11	+PZA	250 mg/day	
12	+PZA	500 mg/day	
13	+PZA	full dose	+

^a : 建議包含 ALT、AST、以及 total bilirubin。

逐一加藥的過程中，可以同時使用足夠劑量的EMB。

若病人之藥物性肝炎嚴重或合併有黃疸，在成功地重新使用上INH及RMP之後，不建議嘗試加入PZA。

表 5-2 皮疹反應的處理方法建議

日期(天)	藥物	劑量
0	-	-
1	INH	50 mg/day
2	INH	100 mg/day
3	INH	300 mg/day
4	+RMP	150 mg/day
5	+RMP	300 mg/day
6	+RMP	full dose
7	+EMB	200 mg/day
8	+EMB	400 mg/day
9	+EMB	full dose
10	+PZA	250 mg/day
11	+PZA	500 mg/day
12	+PZA	full dose

減敏治療過程應儘量縮短，若評估結核分枝桿菌的菌量仍然很大（例如胸部X光顯示有開洞病灶、或者痰塗片為強陽性），可考慮於過程中輔以針劑（針劑選擇請詳見5.3.1），以避免產生抗藥菌。

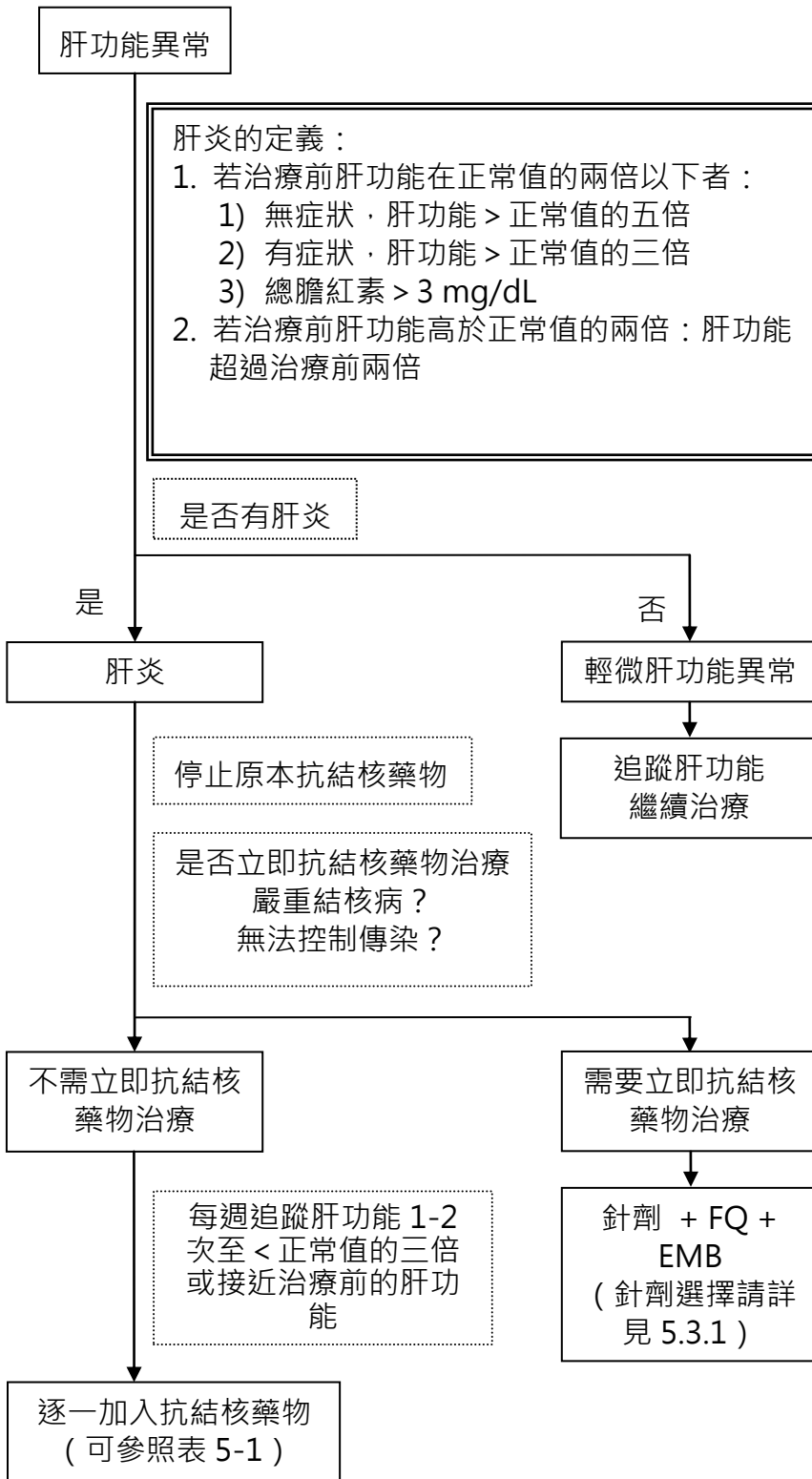


圖 5-1 抗結核藥物肝毒性處置流程

表 5-3 產生不良反應之後處理調整的建議

無法使用的藥物	同類替代藥物	無藥敏結果	藥敏結果已知
H	---	9REZS	9REZ
R	B	2HBEZ / 4HB	2HBEZ / 4HB
	無法使用 B	2HEZS / 16HEZ*	18HEZ*
E	---	2HRZ / 4HR	2HRZ / 4HR
Z	---	9HRE	9HR(E)
HR	B	9BEZS	9BEZ
	無法使用 B	6EZQKT / 12EZQT*	18EZQT(S)*
HE	---	2RZKQT / 7RZQ	9RZQ
RE	B	2HBZ / 4HB	2HBZ / 4HB
	無法使用 B	4HZQKT / 8HZQ*	12HZQ(S)*#
EZ	---	2HRQKT / 7HRQ	9HR(S)
HZ	---	2REQKT / 7REQ	9REQ(S)
RZ	B	9HBE	9HBE
	無法使用 B	6HEQKT / 12HEQ*†	18HEQ(S)*†
HEZ	---	2RQKT / 7RQT	9RQT(S)

E: ethambutol; H: isoniazid; Q: fluoroquinolone; R: rifampin; B: rifabutin; S: streptomycin; T: prothionamide; Z: pyrazinamide;

- 表中「無藥敏結果」建議處方設計的理念，係考慮尚無初痰藥敏結果，且改變處方時病灶廣泛或嚴重（特別是胸部 X 光顯示有開洞病灶），或菌量較大（痰塗片未陰轉）等易產生續發性抗藥的臨床狀況而設計。若無上述狀況，可經由病審或與專家討論後視情況簡化處方。
- 表中「藥敏結果已知」者，該藥敏結果代表的是收集痰檢體時結核分枝桿菌的藥敏，務必評估在最近這段治療時間，是否可能已經產生續發性抗藥，導致藥敏改變。尤其是痰尚未陰轉，或治療反應不理想的病人。
- 處方前的數字表示使用月數。（）內的藥物在痰塗片陰轉後即可停止。
- 使用針劑時，當處方中其他藥物為一線藥物時，選擇使用 streptomycin；若處方中包含其他二線藥物，特別是 fluoroquinolone 類藥物時，建議使用 kanamycin，來保護 fluoroquinolone；唯此時若藥物感受性試驗確定 streptomycin 敏感，可用 streptomycin 取代 kanamycin。
- 若評估結核分枝桿菌的菌量很大（例如胸部 X 光顯示有開洞病灶、或者痰塗片為強陽性），可考慮輔以針劑藥物，直至影像改善或痰塗片陰轉，以避免產生續發性抗藥。

*若臨床醫師希望使用二線藥物以縮短療程到 12 個月時，請主動提交給免費藥物審查委員審核。

#如果治療四個月後痰未陰轉或 X 光改善不佳，建議針劑延長至 6 個月、總共治療 18 個月。

†當 rifamycin 類藥物和 pyrazinamide 等兩種 sterilizing activity 較強的藥物都不能使用時，可以考慮加入 clofazimine 以縮短療程為 12 個月。