



促進結核病人 服藥順從性的方法



■ 黃瑞明醫師 衛生福利部東區醫院協調召集人

時序進入2015年，是我國結核病防治政策中最重要的目標「結核病發生率十年減半」的最後一年，能否達成目標？也許面臨一些挑戰，但衷心期待。根據台灣疾病管制署發布的資料顯示，2013年我國的結核病發生率已下降至50人/10萬人以下，到達49.4人/10萬人，比起2005年減少了31.9%，但每年的新病人數仍達11528人，仍是所有法定傳染病人數的第一位，可見結核病在我國公共衛生領域仍是相當重要的議題。

大家都知道現在的抗結核藥物對無抗藥性結核病的治療效果極佳，但結核病的治療原則，需多種藥物合併治療，顆粒數多、服用方法及頻率複雜，一旦發生副作用，要找出元兇，就耗費不少時間，且療程至少需六個月，常導致病人無法順利完成治療，致每年仍有許多病人因治療失敗而死亡或轉變成為具抗藥性的病人。而治療失敗的諸多原因中，首推病人的服藥遵囑

性欠佳；因此，世界衛生組織集結各國專家學者研擬出各種促進病人服藥順從性的方法，這些方法的核心精神就是「以病人為中心」的治療方式，主要包括：(1)直接觀察治療法(DOT)，(2)縮短治療時間，(3)減少藥物副作用，(4)推廣採用合併藥物(combination tablet fixed dose)治療，以簡化藥物種類及減少顆粒數。分述如下：

直接觀察治療法(DOT)

早在1960-70年代即已發展出直接觀察治療法的概念，在1990年代世界衛生組織發出全球陷入結核病反撲危機時全面推廣，是目前公認最有效的結核病防治策略；它的主要優點在於：因關懷員的親視病人服藥而大幅提升完治率，減少病人因服藥方法錯誤或選擇性服藥的錯誤情況發生，而減少抗藥性及完治後復發率的風險；台灣的疾病管制署(TW-CDC)於2006年開始提倡推行這種策略，從一開始的痰



塗及痰培陽性的病人為對象，到2011年擴及所有需要治療的結核病人完全納入DOT，至2014年為止，除一些特殊原因外，百分之九十七的病人已涵蓋在DOT的策略之下；對於多重抗藥(MDR-TB同時對INH及RMP抗藥)或RMP單一抗藥或同時對至少三種藥物抗藥的多藥抗藥病人，於2007年實施專業團隊集中治療的方式，並對屬於這個族群的病人實施強化型的直接觀察治療法(DOT-Plus)，使得台灣的多重抗藥結核病人的治療，百分之九十以上都納入這五個專業治療團隊，且治療的成功率達到77%的優異成績，這當然要歸功於政府對結核病防治工作的支持與承諾。當然，若醫護人員或關懷員對抗結核藥物的相關副作用不熟悉或缺乏警覺(如老年病人的肝炎副作用)，認真執行直接觀察治療法(DOT)的結果，有時反而會陷病人於險境之中，這種狀況曾經發生，

也是直接觀察治療法的執行人員必須特別注意的地方。

縮短治療時間

2006年終結核病夥伴聯盟(Stop TB partnership)為配合全球的結核病發生率『十年減半計劃』，曾提出一個願景：治療的時程在2010年從目前的6-9個月縮短至3-4個月，至2015年進一步縮短至1-2個月，到如今願景並未成真。世界首富比爾蓋茲基金會也響應捐助大筆經費從事結核病相關新的診斷方法與治療新藥的研發，至2015年為止，新而快速的診斷方法獲得許多進展，但治療上寄望縮短療程的新而有效的藥物仍未見突破，以Fluroloquinolone(如Moxifloxacin Gatifloxacin)、高劑量RMP等改變治療組合的方式都無法達到少於六個月的縮短療程目標。其實在1970-80年代就曾經以目前舊有的藥物嘗試3至5個月的療程，但結果均不理想；至於目前新上市的抗結核藥物如Bedaquiline、Delamanid是否可以縮短療程，目前仍無法樂觀。可是在多重抗藥結核病(MDRTB)治療上，在孟加拉的九個月治療方式或喀麥隆的十二個月治療方式，顯示出的結果令人驚豔，值得期待。

減少藥物副作用

目前為止，結核病的治療仍必須採



用多種藥物合併治療，每一種藥物都有其副作用，而藥物與藥物之間也會產生交互作用，加上療程至少需六個月，所以在療程當中所發生的副作用，常是造成病人無法完成治療的重要因素。目前標準治療方式中，比較令醫師注意的肝功能受損副作用，依據我國食品藥物管理署於2013年進行「使用抗結核藥品病人進行肝功能檢查情形之分析研究」顯示10-25%病人使用抗結核藥品後可能產生肝功能異常，而臨床上約有3%病人發展為肝炎，主要的原因為第一線使用的isoniazid(INH)、rifampicin(RMP)、pyrazinamide(PZA)等藥品，合併使用可能使肝毒性發生的機率提高。在臨床上有些醫師碰到發生副作用時，常會以調低抗結核藥物的劑量來因應，基本上抗結核藥物以抗生素為主，冒然調降劑量恐會因血清內藥物濃度不足而無法殺死細菌，甚至產生抗藥性，所以為顧及副作用影響病人健康或產生抗藥性的可能性，建議以「規則監測藥物副作用」的方式，再依監測結果決定是否停藥或換藥較妥。未來在藥物動力學的發展上，是否可以根據每個人基因上的不同，以個人差異化的給予不同劑量或種類的藥物的治療方式(Pharmacogenetic)，將可以大幅降低抗結核藥物副作用的風險；目前結核病治療的領域上，在未有療效顯著、副作用少、安全性高的新藥物問世之前，只有呼

籲及教育負責診治的醫護人員在治療病人的療程中，提高警覺隨時注意藥物副作用的發生，並即時幫助病人解決問題，才能讓病人順利完成治療。

固定劑量混合錠劑(combination tablet fixed dose)治療

結核病的治療需要多種藥物合併治療，過去採用單方藥物時，由於一次服用將近十顆藥，常容易造成病人尤其老年病人誤吃或選擇性挑選藥物服用而影響治療的效果；同時各單方藥物分別由不同廠商製造，藥物品質不易控制，徒增治療上的困擾。在1950年代即有三種抗結核藥物 INAH、PAS、SM(Streptomycin)的合併藥物治療方法，但並沒有固定劑量的混合錠劑的生產，到1970年代Rifampicin問世後，才有三合一(INAH+RMP+PZA)，二合一(INAH+RMP)的固定劑量混



合錠劑，乃至於1990年代四合一(INAH+EMB+RMP+PZA)混合錠劑的產生。世界衛生組織提倡世界各國儘可能採用混合錠劑來治療病人，其目的就是以減少藥物種類及顆粒數來降低病人服藥發生錯誤的風險，提升病人服藥的順從性，同時簡化醫護人員對病人的衛教，而達到提高治癒率、減少抗藥性及復發率的目標。

混合錠劑在結核病治療上的推行，有個重要的前提，就是良好的品質，即錠劑中內含的各個成分進入人體新陳代謝以後，它的生體利用率(Bioavailability)必需和單方成分的生體利用率一致，否則鼓勵使用混合錠劑的結果，反而會造成抗藥性的災難結果。過去在許多結核病高負擔的國家，如印度的一些地方性藥廠生產的混合錠劑，即曾被發現品質不良，藥物濃度不足，反而造成抗藥性的治療失敗結果。

混合錠劑雖然有許多的優點，但也有它的缺點或限制：當病人服用混合錠劑發生副作用時，往往無法知道是那一種成分所造成，而且少數體重過重或過輕的病人，使用混合錠劑時的劑量會不正確，所以負責診治結核病人的醫療院所，都需同時配備有混合錠劑及單方抗結核藥物。

人類經過了數千年和結核病對抗的歷史，從1882年開始了解致病原因為結核菌，經過60年，1944年第一種抗結核藥物鏈黴素的出現，治療的時間到了1970年代立復黴素上市加上老藥PZA的重新定位，才縮短到目前的六個月，但目前呈現出來的事實是結核病仍然是全球三大慢性傳染病之一，在台灣也是法定的傳染性疾病的首位，顯然對抗結核病仍然是漫漫長路，其中的關鍵當然是找出病人並讓他完成治療，所以「以病人為中心(patient-centeredness)」的治療方式自然是最重要的策略，唯有落實這種策略，根據病人的個別差異，在不違背治療的原則下，提升病人的服藥順從性，讓每個被發現的結核病人都能百分之一百治癒，這樣才

有可能在2050年達成世界衛生組織的根除目標。

