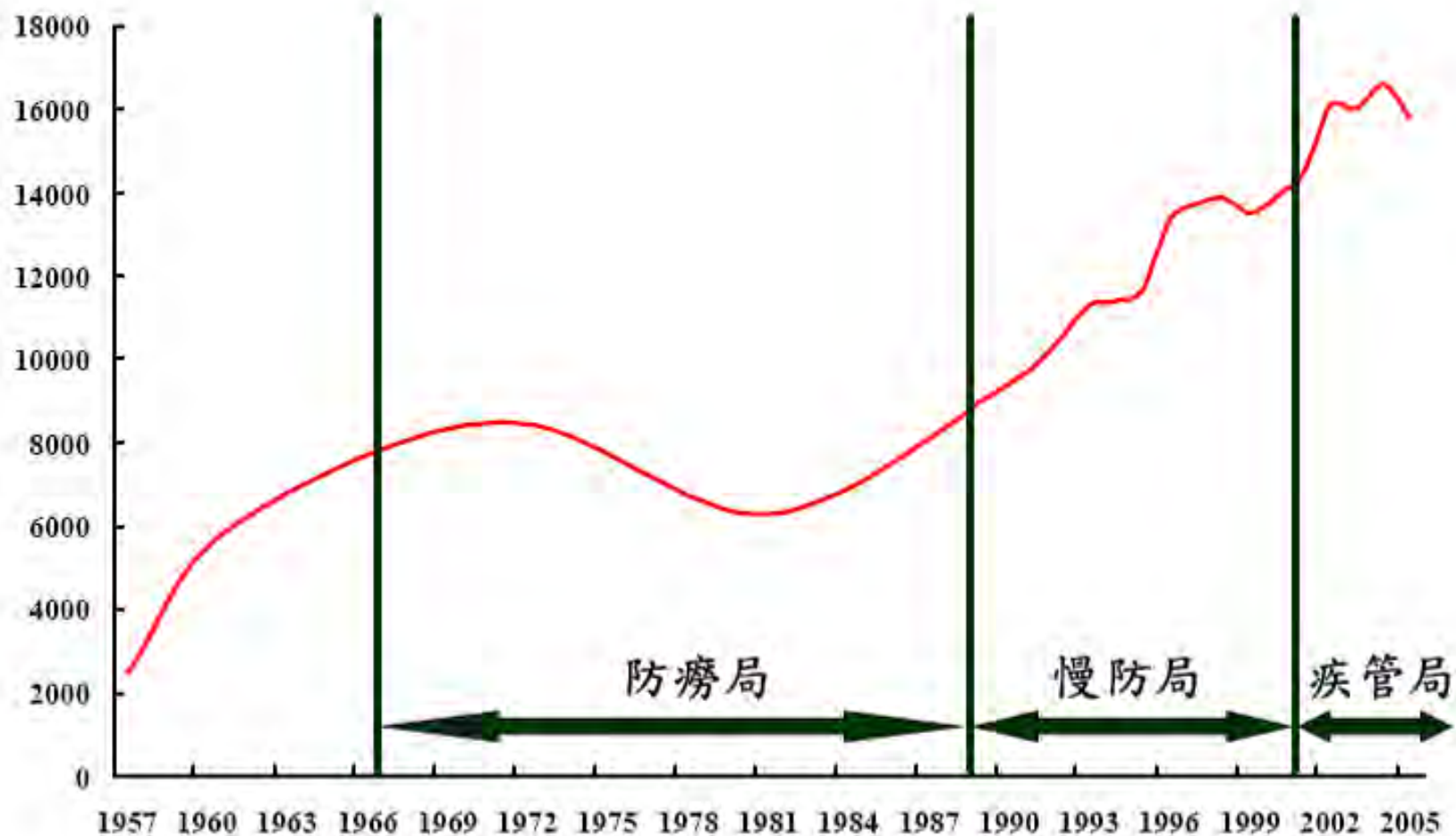




結核病治療藥物之 副作用及其處置

99年結核病個案管理專員教育初階訓練

台灣結核病長期趨勢圖(1957~2005)



都治計畫DOTS(短程直接觀察治療法) (Direct Observed Treatment, Short Course)

送藥到手
服藥入口
吞了再走





產品名 **INH / INAH / 異菸鹼酸錠片**

- 一般名：
Isoniazide ; INH
- 單位含量：
100mg (公絲) /錠



產品名 **RMP 300mg / 立復微素 300公絲**

- 一般名：
Rifampicin ; RMP
- 單位含量：
300mg (公絲) /膠囊



產品名 **Pyrazinamide 500mg / 彼癆滅**

- 一般名：
Pyrazinamide ; PZA
- 單位含量：
500mg (公絲) /錠



產品名 **RIFINAH 150mg / 樂肺寧**

- 一般名：
Rifinah 150 ; RFN
- 單位含量：
Rifampin 150mg + Isoniazid 100mg
(公絲) /錠



產品名 **Streptomycin / 鏈黴素**

- 一般名：
Streptomycin ; SM
- 單位含量：
1gm (公克) /瓶



產品名 **Avelox / 威洛速**

- 一般名：
Moxifloxacin ; MXFX
- 單位含量：
400mg (公絲) /錠



產品名 **RMP 150mg / 立復微素 150公絲**

- 一般名：
Rifampicin ; RMP
- 單位含量：
150mg (公絲) /膠囊



產品名 **EMB / 孟表多**

- 一般名：
Ethambutol ; EMB
- 單位含量：
400mg (公絲) /錠



產品名 **Rifater / RFT**

- 單位含量：
Isoniazid 80 mg +
Rifampin 120 mg +
Pyrazinamide 250mg (公絲) /錠



產品名 **RIFINAH 300mg / 樂肺寧**

- 一般名：
Rifinah 150 ; RFN
- 單位含量：
Rifampin 300mg + Isoniazid 150mg
(公絲) /錠



產品名 **Cravit / 可樂必妥**

- 一般名：
Levofloxacin ; LEVO
- 單位含量：
500mg (公絲) /錠



產品名 **Para-Amino Salicylate / PAS**

- 單位含量：
500mg (公絲) /錠



產品名 **Paser**

- 一般名：
Pas granule
- 單位含量：
4gm (克) /包



產品名 **Mycobutin / 淨核膠囊**

- 一般名：
Rifabutin ; RBT
- 單位含量：
150mg (公絲) /膠囊



產品名 **KANAMYCIN / 健黴素**

- 一般名：
Kanamycin ; KM
- 單位含量：
1gm (公克) /瓶



產品名 **Tubax / 畢癆疾糖衣錠**

- 一般名：
Prothionamide ; TBN
- 單位含量：
250mg (公絲) /錠



產品名 **Cycloserine / 惠絲菌素膠囊**

- 一般名：
Cycloserine ; CS
- 單位含量：
250mg (公絲) /膠囊

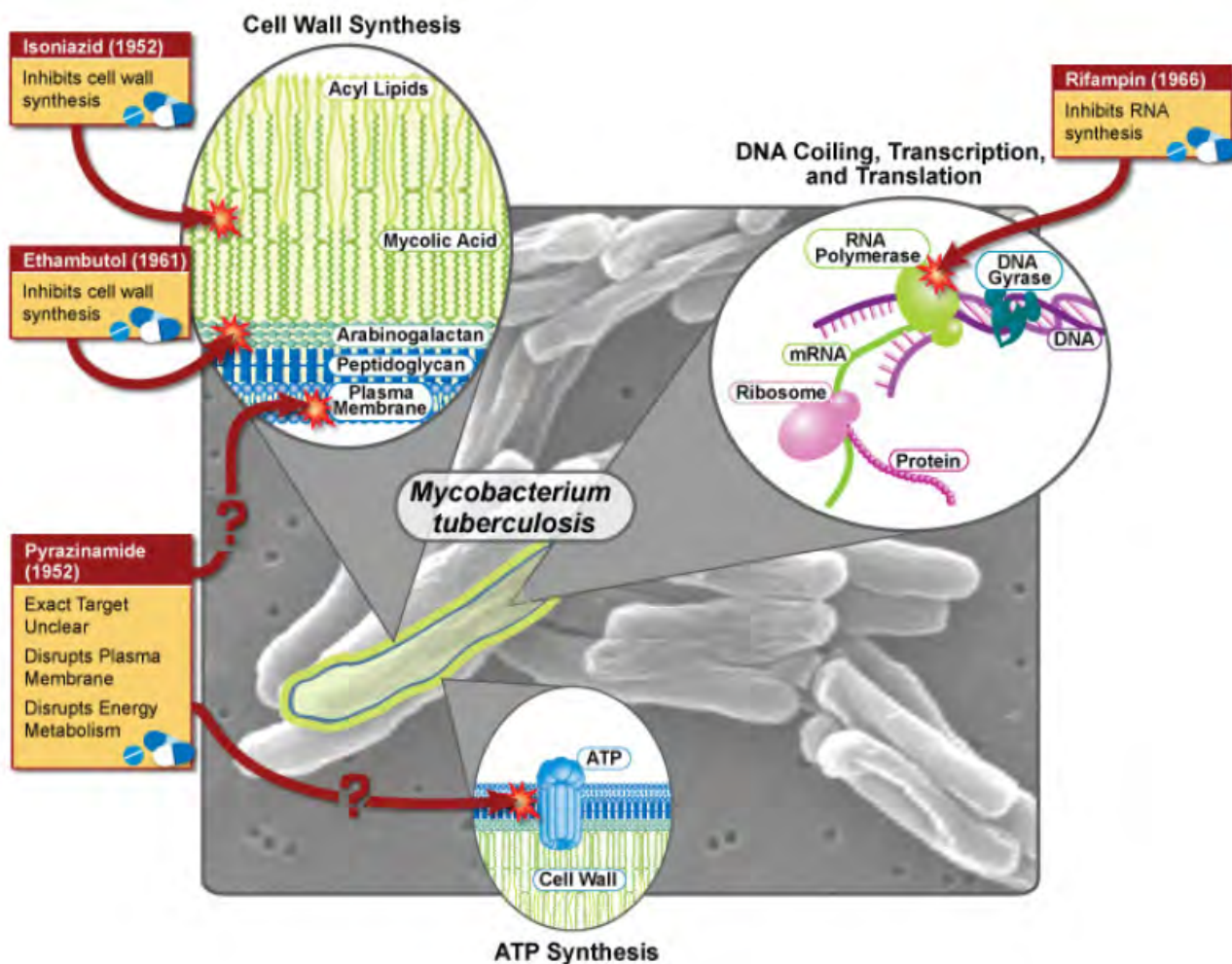


產品名 **Amikacin / 阿米卡微素**

- 一般名：
Amikacin ; AMK
- 單位含量：
1gm (公克) /瓶



Sites of Action of Antimycobacterial Agents





Bactericidal Activity of Conventional Antituberculosis Drugs Against *M. tuberculosis*

Drug	MBC μg/ml	MBC/MIC ratios	Rank of the bactericidal potency <i>in vitro</i>
Isoniazid	0.05	1	Highest
Rifampin	0.12–0.5	1–2	High
Streptomycin	0.5–2	1–4	High
Ethionamide	2.5–5	1–4	High to moderate
Ethambutol	3.8–60	8	Moderate to low
Pyrazinamide	*		Very low
Thiacetazone	*		Very low

Note: * None of the tested concentrations of these two drugs could kill 99% of the bacterial population.

第一線抗結核藥物

			劑量 (mg/kg) (最大劑量,mg)	
			每日	
藥物			兒童 ^a	成人
單方藥物	毒性	給藥方式		
Isoniazid	肝、神經、皮膚 敏感	口服或肌肉注射	10-20 (300)	5 (300)
Rifampicin	肝、血液、腹部 症候、皮膚敏感	口服或靜脈注射	10-20 (600)	10 (600)
Pyrazinamide	肝、高尿酸	口服	15-20 (2000)	15-30 (2000)
Ethambutol	視神經炎	口服	15-25	15-25
Streptomycin	耳、腎	肌肉或靜脈注射	20-40 (1000)	15 (1000)

Isoniazid (INH)

- ◆ 殺死細菌(胞外殺菌)
- ◆ 毒性：
 - 過敏 (Hypersensitivity)
 - 周邊神經炎 (Peripheral Neuritis)
 - 肝炎 (Hepatitis)

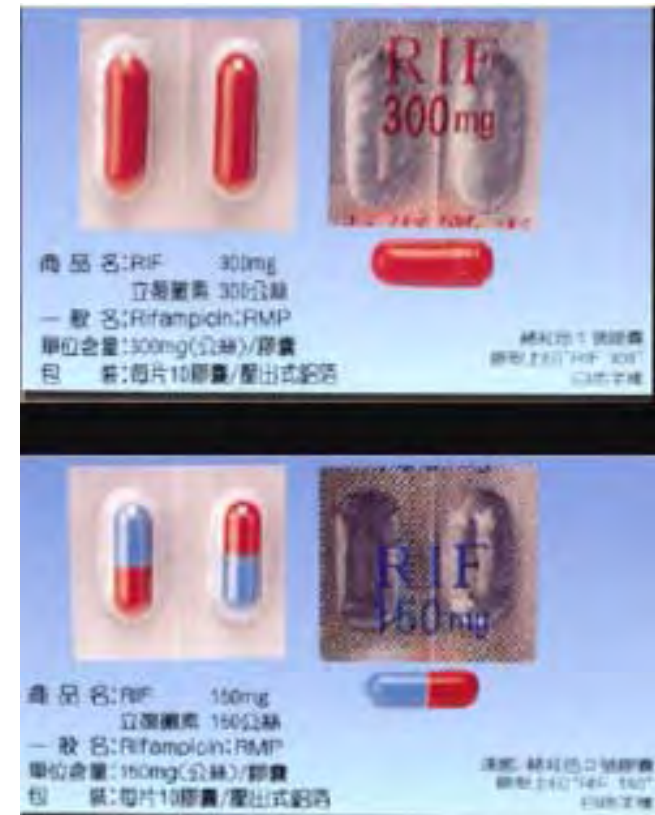


Rifampicin (RIF)

◆殺死細菌(胞內、胞外通殺)

◆毒性：

- 肝炎併黃膽 (Hepatitis with jaundice)
- 腸胃不適 (GI upset)
- 過敏 (Hypersensitivity)



Ethambutol (EMB)

◆ 抑制細菌生長(胞外抑菌)

◆ 腎臟代謝

✓ 毒性：

- 視神經炎 (Optic Neuritis) (低計量則 $< 1\%$)
- 過敏 (Hypersensitivity)

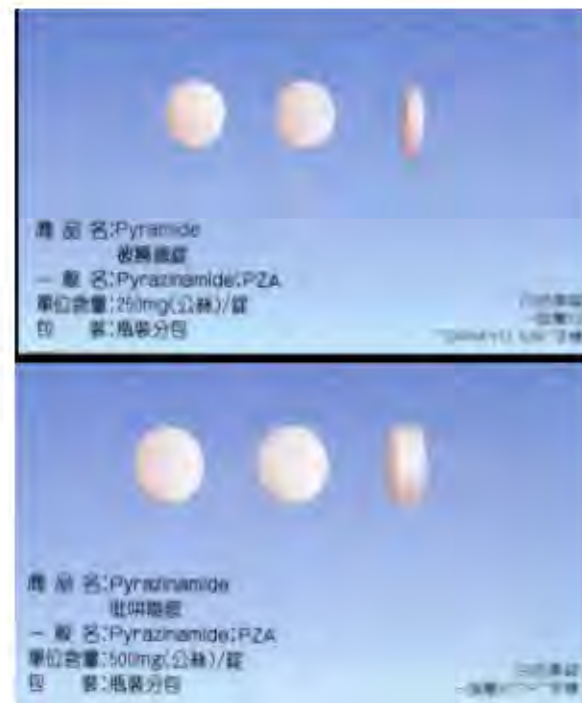


Pyrazinamide (PZA)

◆殺死細菌(快速胞內殺菌)

◆毒性：

- 高尿酸 (**Hyperuricemia**)
- 關節痛 (**arthralgia**)
- 過敏 (**Hypersensitivity**)
肝炎 (**Hepatitis**)



複方藥物

藥物	給藥方式	每日劑量
Rifinah-150 (Rifampicin 150 mg + Isoniazid 150mg) Rifinah-300 (Rifampicin 150 mg + Isoniazid 300mg)	口服	3錠 2錠
Rifater (Isoniazid 600mg + Rifampicin 120mg + Pyrazinamide 250mg)	口服	每日 最多5錠。

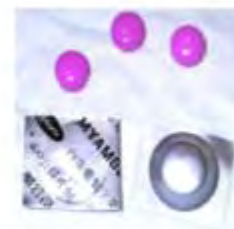
- 簡單好記，病人服用順從性高
- 降低醫師開錯劑量的機會



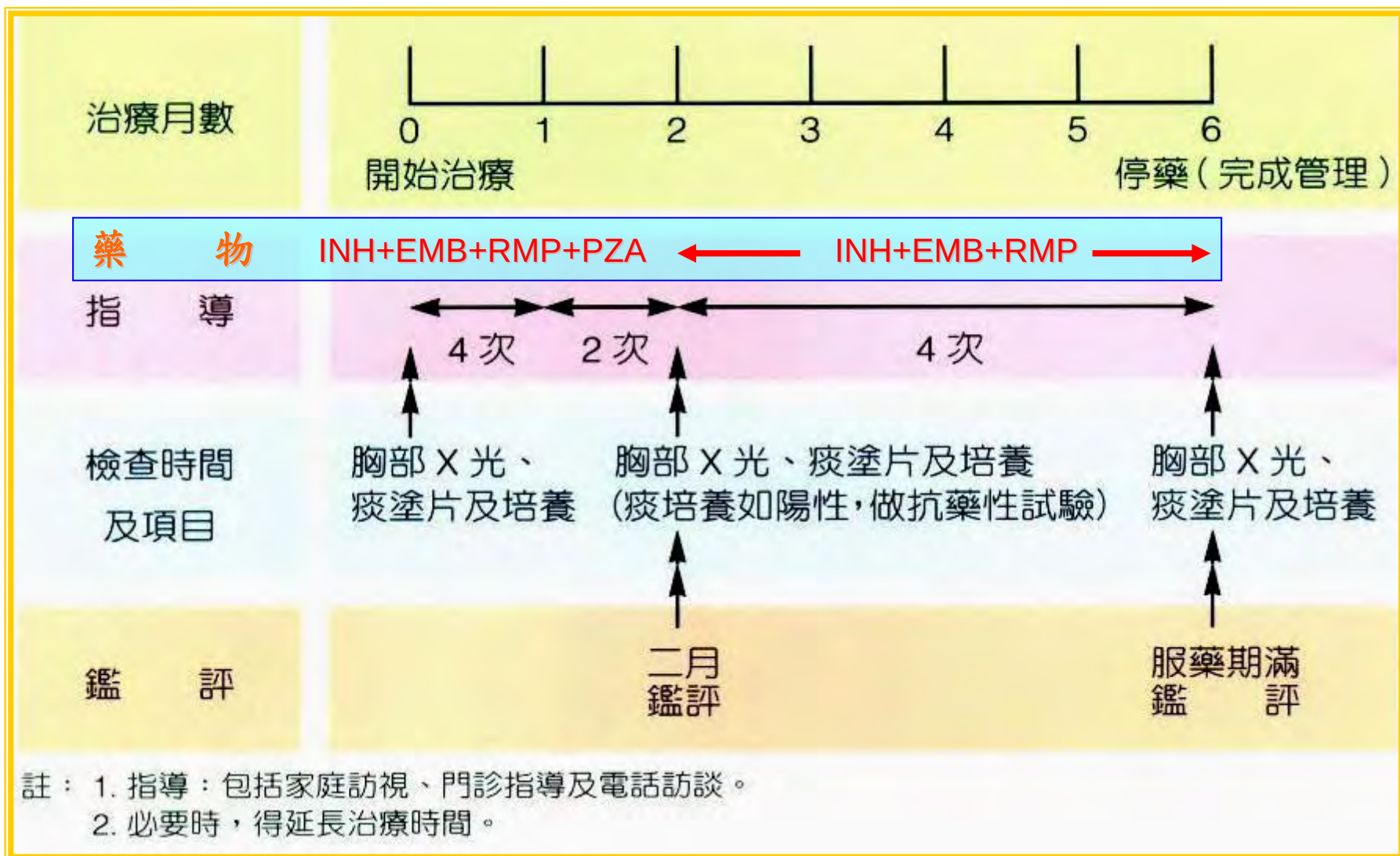
Rifater
衛肺特
3~5#



Rifinah
樂肺寧
(150)
3~4#



Rifinah
樂肺寧
(300) 2#





第二線抗結核藥物

藥物	給藥方式	每日劑量 (最大劑量)
Capreomycin	肌肉或靜脈注射	15-30 mg/kg (1 gm)
Kanamycin	肌肉或靜脈注射	15-30 mg/kg (1 gm)
Amikacin	肌肉或靜脈注射	15-30 mg/kg (1 gm)
Ethionamide	口服	15-20 mg/kg (1 gm)
Para-aminosalicylic acid (PAS)	口服	150 mg/kg (16 gm)
Cycloserine	口服	15-20 mg/kg (1 gm)
Moxifloxacin	口服	400 mg
Levofloxacin	口服	750 mg
Rifabutin	口服	150或300 mg
Clofazimine	口服	100-300 mg

Aminoglycosides

(Streptomycin/Kanamycin/Amikacin/Capreomycin)

◆ 殺死細胞(胞外殺菌)

◆ 毒性

- 聽神經受損
- 腎毒性
- 肌肉病變
- 過敏



Streptomycin

Amikacin



Kanamycin





門診醫師副作用評估

- 門診症狀評估：治療第1個月至少應回診2次，以後每月至少1次。
- 治療前
 - 視力及辨色力
 - 血液生化學檢查
 - GOT、GPT(肝功能)、T-bil(膽紅素)、Cr、BUN(腎功能)、Glucose(血糖)、UA(尿酸)
 - 血球計數及白血球分類
- 視力及辨色力：使用EMB期間至少每月1次。
- AST(GOT)、ALT(GPT)、T-bil(膽紅素)
 - 治療滿1-2週(第1次回診)
 - 滿1個月
 - 滿2個月
- UA(尿酸)
 - 治療滿1-2週(第1次回診)
 - 滿1個月
 - 滿2個月
 - 滿3個月



以明確、條列方式詢問副作用

避免開放式的「吃藥有哪裏不舒服嗎？」

藥物副作用選項，請打✓表示

- ☐皮膚癢 ☐皮膚起疹 ☐頭痛 ☐發燒 ☐關節痛 ☐肌肉痛
☐手足軟弱無力 ☐倦怠 ☐胃口變差 ☐噁心 ☐嘔吐
☐腹痛 ☐腹瀉 ☐視力模糊不清 ☐眼白發黃 ☐眼睛痛
☐暈眩 ☐其他：

☐均無

都治日誌

標準初次治療																											National Tuberculosis Center Tainan General Hospital, Taiwan	
治療週數	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
藥物																												
INH																												
RMP																												
PZA																												
EMB																												
治療效果及服藥順從性評估																												
門診																												
CXR PA																												
CXR Lat																												
AFB	X3																											
TB cult	X3																											
Mycobact ID	(如培養陽性)																											
DST	(如培養陽性)																											
藥物副作用評估																												
視力 辨色力																												
LFT																												
UA																												
Cr, BUN																												
CBC + DC																												
治療週數	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27



抗結核藥物常見之副作用

藥物副作用	臨床表徵	常見藥物
皮膚症狀	搔癢、皮疹、皮膚潮紅、發燒	RMP, PZA, INH, 較少見於 EMB, RBT
肝炎	胃口變差、噁心、嘔吐、黃疸	INH, RMP, PZA, 較少見於 EMB, RBT
胃腸症狀	胃口變差、噁心、嘔吐、上腹部痛	RMP, PZA, RFB
週邊神經病變	麻木、針刺感、燒灼痛或手足軟弱無力	INH, EMB
關節病變	痛風關節炎、SLE樣病變	PZA, INH
腎病變	血尿、高尿素血症	RMP, SM, KM, Capreomycin
血液病變	白血球偏低、血小板低	INH, RMP, PZA, EMB, RBT
視力異常	視力模糊、紅綠色盲	EMB
聽覺、前庭功能異常	聽力變差、暈眩、耳鳴	SM, KM, Capreomycin

病患可能發生哪些副作用

不具危險性的反應

- 噁心、胃部不適、腹脹、食慾不振。
- 尿液變成橘紅色
- 關節酸疼
- 手腳麻木

具危險性的反應

- 皮疹、皮膚發癢
- 皮膚／眼白變黃
- 重覆性嘔吐
- 聽力受損、暈眩
- 視力模糊

繼續藥物治療，且

- 改飯後服藥、或藥物與食物一齊服用；如仍未改善，通知衛生所管理人員。
- 藥物吸收的正常反應，請病患安心。
- 通知衛生所管理人員。
- 通知衛生所管理人員。

立即停藥，通知衛生所管理人員協助轉介醫師處理。

個案討論(一)

- 49 歲, 男性
- 主訴：發燒、夜間盜汗、體重減輕、呼吸困難
- 診斷：左上葉開放性肺結核
- 治療：2E/5RFT
- 併發症：嚴重腹瀉(藥物吸收不良)
- 處置：注射劑型給藥
 - Moxifloxacin 400 mg IV qd
 - Rifampin 600 mg IV qd
 - Isoniazid (Nydravid) 300 mg IM qd
 - Streptomycin 1000 mg IM qd



- 常發生
- 常見的
 - 發熱
- 較少見
 - 淋巴
- 併發症
 - 腦病
 - 剝落

Stev

◆叮嚀與建議：

○ 建議



- 保持身體清潔，維持室內溫度涼爽。
- 選擇棉質衣物。
- 剪短指甲並將其磨平，並以按壓拍打病灶方式達到止癢效果。
- 以冷毛巾冷敷患處止癢。
- 小心防曬，外出戴帽或打傘。

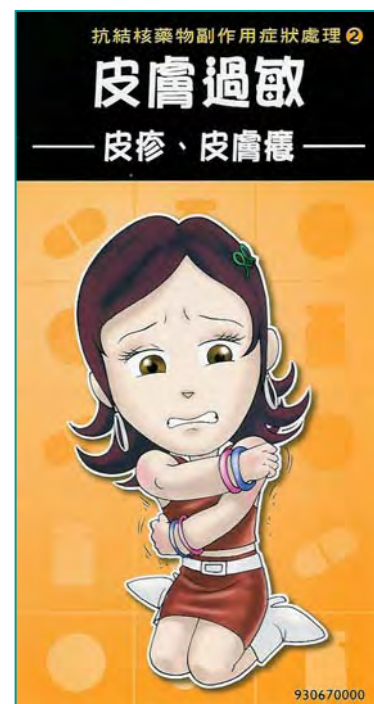
✗ 宜避免



- 避免環境的悶熱。
- 避免穿著粗糙、尼龍製品、以減少對皮膚的刺激。
- 避免抓破皮膚。
- 洗澡的水溫不要太高，避免用熱水浸泡患處，儘量少用肥皂。
- 皮膚不要直接暴露於強烈陽光下。

sitivity)

數月後才出現。



嚴重的黏膜病變如

皮膚過敏

Toxicoderma 毒性紅斑



04/08/26



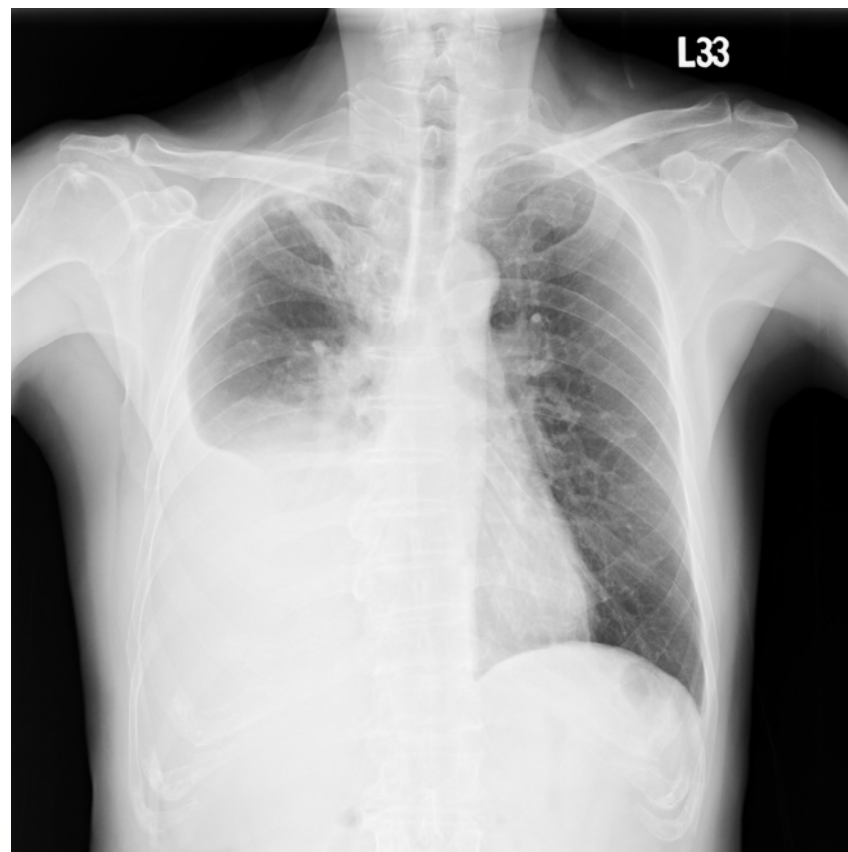


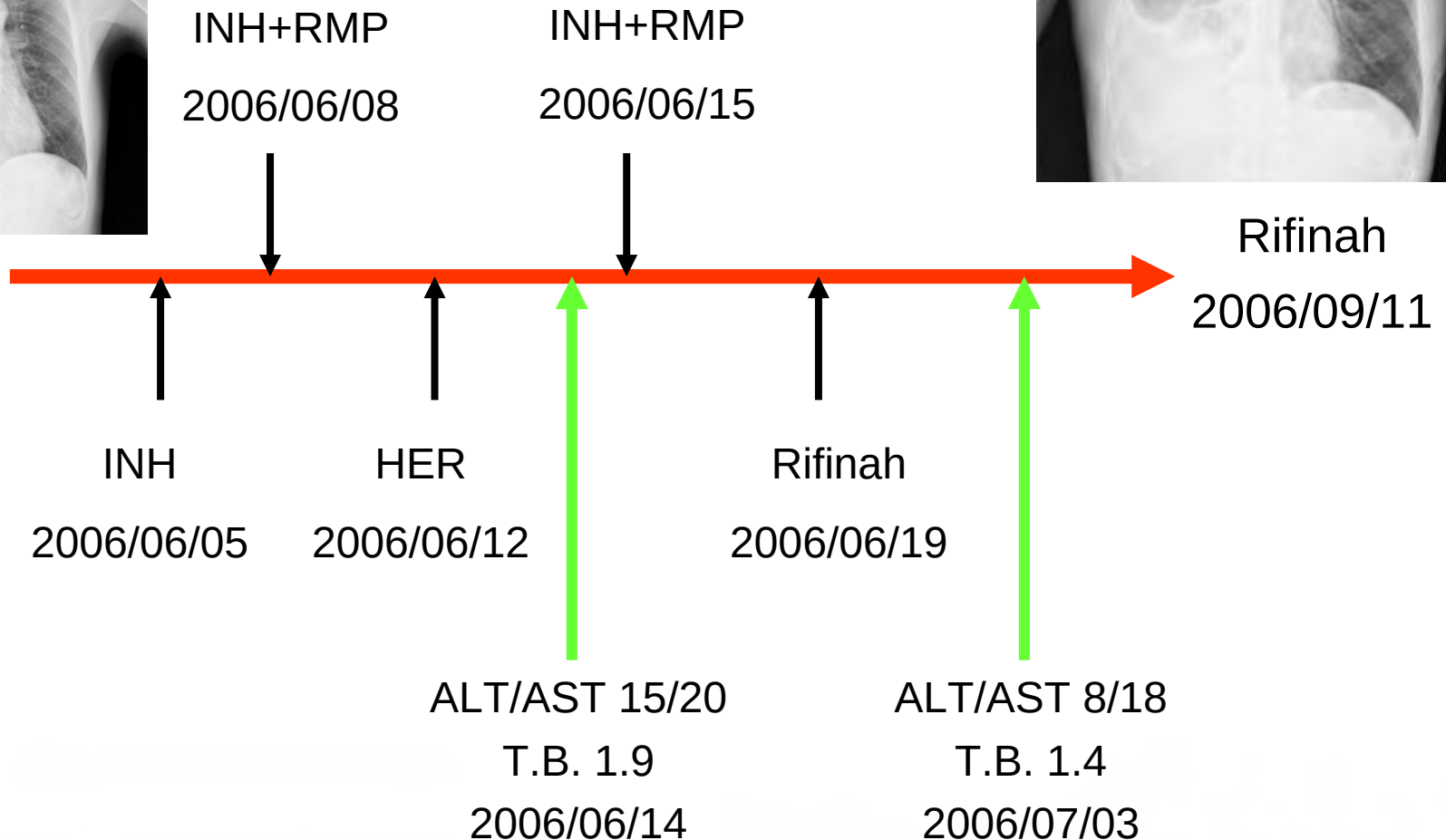
過敏反應的處理方法

<i>Day</i>	<i>Drug</i>	<i>Dose</i>
1	H	50 mg
2	H	300 mg
3	RH	1/2 tablet
4	RH	1 tablet
5	RH	Full dose
6	RH+Z	Day 5 dose + 1/2 tablet
7	RH+Z	Day 5 dose + 1 tablet
8	RH+Z	Full dose
9	RH+Z+E	Day 8 dose + 1/2 tablet
10	RH+Z+E	Day 8 dose + 1 tablet
11	RH+Z+E	Full dose
12	RH+Z+E	Full dose

個案討論(二)

- 69 歲, 男性
- 診斷: 右側結核性肋膜炎
- 治療: 2E/5RFT 2006/03/24
- ALT 521/AST 645, 2006/05/09;
DC TX 2006/05/15
- ALT 967/AST 1010,
2006/05/17; 177/82, T.B. 2.2,
2006/05/26;
- 75/42, T.B. 1.7, 2006/05/31;
15/20, T.B. 1.9, 2006/06/14;
8/18, T.B. 1.4, 2006/07/03







Anti-TB Drugs And Potential For Hepatotoxicity

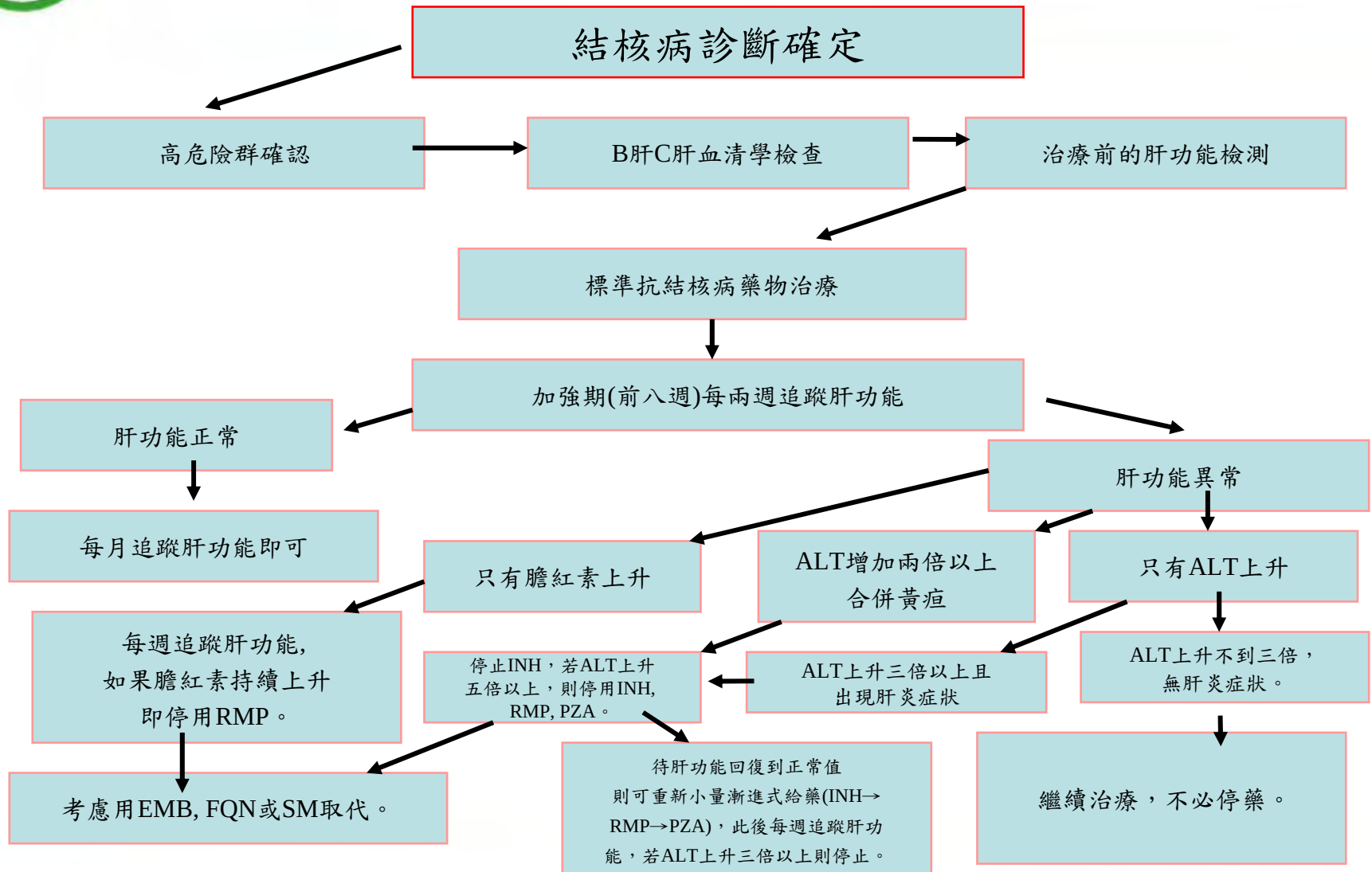
Potentially hepatotoxic drugs	Drugs with much lower or little potential for hepatotoxicity
Isoniazid Rifampicin, Rifabutin Pyrazinamide Ethionamide, Prothionamide Para-aminosalicylic acid	Streptomycin, Kanamycin, Amikacin, Capreomycin Ethambutol Ofloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin Cycloserine



肝炎

- 大多發生在用藥的三個月內(短的一周，長的一年)。
- 黃疸為肝毒性的主要症狀，伴隨厭食、噁心和嘔吐的臨床表現。
- 症狀輕微的病人，只出現短暫肝功能異常的現象，不需要停藥。
- 胃口變差、黃疸、肝腫大等徵候，或肝功能(**SGOT, SGPT**)高於正常的五倍(>200 U/L)即必須停藥。
- 治療改為併用**SM**、**EMB**、或**FQN**等兩種以上抗結核藥物。
- 依**INH**→**RMP**→**PZA**順序，再重新進行小量漸進式給藥試驗。

結核病診斷確定



Eur Respir J 1995;8:1384-1388.



藥物性肝炎小量漸進式給藥試驗流程

日期 (天)	藥物	劑量	肝功能檢測 ^a
0	-	-	+
1	INH	50 mg/day	
2	INH	100 mg/day	
3~5	INH	300 mg/day (2~3 days)	+
6	+RMP	75 mg/day	
7	+RMP	150 mg/day	
8	+RMP	300 mg/day	
9~11	+RMP	450 mg/day (<50 kg) (2~3 days) 600 mg/day (≥50 kg)	+
12	+PZA	250 mg/day	
13	+PZA	500 mg/day	
14	+PZA	1000 mg/day (≤ 45 kg) 1500 mg/day (46~75 kg) 2000 mg/day (≥76 kg)	+

a: ALT, AST, total bilirubin



腎功能不全

- 血液透析病人：EMB、PZA每週3次洗腎後服用。INH、PMP可每日服用
- 未洗腎病人EMB 須調整給藥間隔
 - Ccr 10-50: 每36小時給藥1次，或輪流一日全量一日半量給藥
 - CCr < 10: 每48小時給藥1次
- 不須改變劑量



孕婦、授乳

- 不須人工流產，以INH，RMP及EMB治療9個月。宜併用B6。
- 不得使用Aminoglycoside，可能造成胎兒先天耳聾。
- 避免使用TBN，PZA雖具爭議性但仍建議使用(WHO)。
- 如非照X光不可，必須對腹部作適當的保護。
- 接受抗結核藥物治療的母親可以授母乳。



噁心嘔吐、胃腸不適

- 指導病人停止服藥
- 立刻向主治醫師回報不良反應及請求專家諮詢
- 在病人記錄單上描述副作用



其他反應處理原則

- 噁心嘔吐、胃腸不適：抗結核藥物可與食物一起服用，或在睡前給藥。
- 視覺變化：若是EMB相關，立即停用EMB。
- 聽力、平衡功能障礙：調整SM劑量，若症狀為改善，應考慮停用SM。
- 神經系統問題：常見於服用INH的病人，尤其是營養不良或酗酒者。肌肉痛、灼熱、緊繃感較常見，精神異常或癲癇發作較少見。可補充Pyridoxine，每天最多50 mg。
- 血液學檢查異常：嚴重者應立即停藥，考慮使用類固醇。
- 高尿酸血症、關節痛：主要與PZA有關，給予一般非類固醇止痛藥症狀即可緩解。間竭給藥可減少高尿酸血症，使用allopurinol效果差。



個案討論(三)

33歲王小姐是醫院護士，最近二個月持續咳嗽帶濃痰。過去健康情況良好，平時有口服避孕藥的習慣。理學檢查發現病人神智清楚，無異常發現。胸部X光檢查正常。痰塗片抗酸性染色鏡檢呈陰性。她接受一個療程的抗生素治療，症狀未見好轉，胸部X光追蹤發現氣管旁淋巴腺腫大現象。一個月後痰培養長出結核菌，菌種鑑定確定為結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)。王小姐開始接受抗結核藥物治療 (isoniazid/rifampin/pyrazinamide/ethambutol)，但一個月後她發現停經現象而到院求診。



請問就病人目前的情況，下列何者正確？

- A. 子宮內膜結核 (Endometrial tuberculosis)
- B. 生理性停經症 (Physiological amenorrhea)
- C. 懷孕
- D. 甲狀腺功能失調
- E. 子宮肌瘤



藥物交互作用

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
Rifampicin (RIF)	Cotrimoxazole	增加RMP之血中濃度	注意監測肝功能
	Food	降低RMP之吸收	餐前三十分鐘或餐後二小時給藥
	Cyclosporin		提高cyclosporin劑量或改用其它藥物
	Digtoxin		以digoxin代替
	Diazepam	提高併用藥物在肝臟代謝的速率，降低併用藥物效能	必要時調高劑量，以防治療失敗
	Glucocorticoid		
	Haloperidol		
	Midazole antifungals		
	Imidazole antifungals		



藥物交互作用

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
	Oral contraceptives	提高併用藥品在肝臟代謝的速率，降低避孕效果。	改用其它非要物避孕法取代。
Rifampicin (RIF)	Phenytoin Quinidine Theophylline Warfarin	提高併用藥物之肝臟清除率，降低併用藥品之血中濃度。	監測phenytoin、quinidine血中濃度，必要時調整劑量。 監測theophylline血中濃度，必要時調整劑量依需要增加劑量。



藥物交互作用

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
Isoniazid (INH)	Ethambutol	增加併用藥之毒性	注意視神經病變之發生
	口服抗凝血劑	抗凝血作用可能增強	
	Benzodiazepines	某些benzodiazepines (如 diazepam， triazolam)的代謝可能 受抑制而使藥效增強。	注意病患有無不良反應 產生，必要時調整劑量
	Carbamazepine Phenytoin	INH抑制併用藥品之 代謝，增加併用藥品 之血中濃度	
	Antacid	降低INH藥效	服用INH一小時後，才使 用抗酸劑 避免與食物併服



藥物交互作用

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
Quinolones	Theophylline		注意病患有無毒性反應產生，必要時調整Quinolone劑量。
	Antacid Sulcralfate Iron preparation	增加併用藥物之血中濃度 降低Quinolone殺菌效果	Quinolone至少應與antacid或sulcralfate相隔二小時以上。儘可能將二者隔開服用。

E-0 來自流程 B/D 結果



STOP TB

全球做得到，台灣也做得到

謝謝大家

