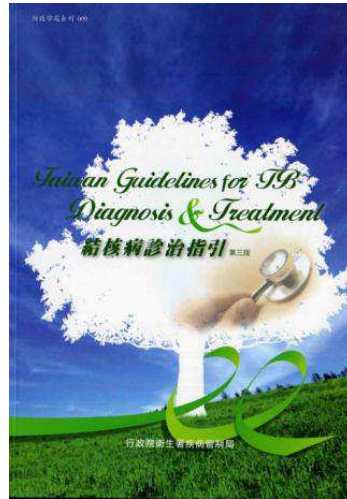




結核病治療藥物之副作用及其處置

102年結核病個案管理專員教育初階訓練





抗藥性結核病：解鈴還須繫鈴人

- 48歲，男，痰塗片陽性，培養確診
- 開始使用HREZ
- 服藥一週後腸胃不適、AST/ALT 98/87，停PZA
- 服藥三週後視力模糊，停EMB
- 一個月後得知治療前菌株藥敏：INH抗藥
- 因副作用，持續使用INH + RMP

服藥後約10週持續痰塗片陽，胸部X光惡化

→ **GenoType MTBDRplus：INH、RMP抗藥**



提高病人服藥順從性

- 減少藥物顆數（複方制劑）

Lienhardt C, et al. **JAMA** 2011;305:1415-23.



INH 75mg, RIF 150mg, EMB 275 mg, PZA 400 mg

- 減少副作用發生（腸胃不適、肝炎、視力模糊）



衛生福利部疾病管制署



20 x 9 mm L/W



18x8 mm L/W



ø 7 mm



17x6 mm L/W



ø 13 mm



ø 12 mm

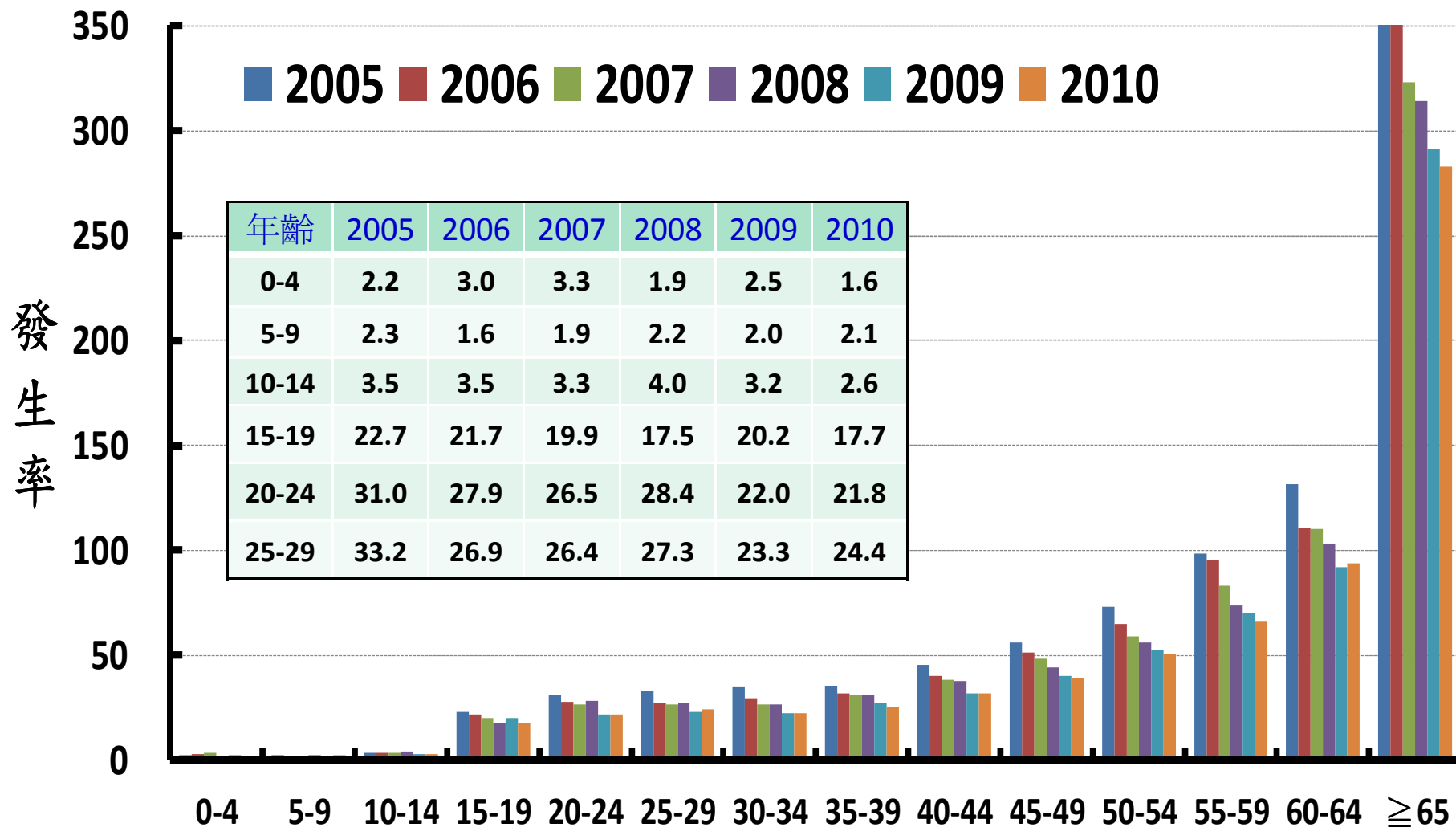


衛生福利部疾病管制署

副作用的處理



結核病年齡別發生率



抗結核藥物

請勿自行停藥，若有身體不舒服時，敬請立即回診或聯絡醫師、護理師或藥師協助處理！

藥物	劑量	可能副作用	藥物	劑量	可能副作用
 ø 12 mm	Rifater (Rifampin 120 mg, Isoniazid 80 mg, Pyrazinamide 250 mg) 衛肺特糖衣錠	皮膚發疹或癢、腸胃不適、 肢體麻刺感、肝功能異常 (食慾不振或黃疸)、關節酸痛 ※橙色尿(正常現象)	 ø 12 mm	Mide 500 mg/tab (Pyrazinamide, PZA) 邁得錠	肝功能異常 (食慾不振或黃疸)、 關節酸痛、皮膚發疹或癢、 腸胃不適
 18x 8 mm L/W	Rifinah 300 mg/tab (Rifampin 300 mg, Isoniazid 150 mg) 樂肺寧糖衣錠300	皮膚發疹或癢、腸胃不適、 肢體麻刺感、肝功能異常 (食慾不振或黃疸) ※橙色尿(正常現象)	 ø 13 mm	Myambutol 400 mg/tab (Ethambutol, EMB) 孟表多錠	視覺模糊、皮膚發疹或癢、 腸胃不適
 ø 10 mm	Rifinah 150 mg/tab (Rifampin 150mg, Isoniazid 100 mg) 樂肺寧糖衣錠150	皮膚發疹或癢、腸胃不適、 肢體麻刺感、肝功能異常 (食慾不振或黃疸) ※橙色尿(正常現象)	 17x 7 mm L/W	Avelox 400 mg/tab (Moxifloxacin, Mfx) 威洛速錠	噁心、嘔吐、疲倦、虛弱、 皮膚紅疹、關節腫脹疼痛 (肌腱發炎，少見) ※不可擅自與胃藥併服
 ø 7 mm	INH 100 mg/tab (Isoniazid) 肺速淨片	肢體麻刺感、肝功能異常 (食慾不振或黃疸)、 皮膚發疹或癢	 16x 8 mm L/W	Cravit 500 mg/tab (Levofloxacin, Lfx) 可樂必妥	噁心、嘔吐、疲倦、虛弱、 皮膚紅疹、關節腫脹疼痛 (肌腱發炎，少見) ※不可擅自與胃藥、 牛奶併服
 17x 6 mm L/W	Rifampin 150 mg/cap (Rifampin, Rmp) 立汎黴素膠囊	皮膚發疹或癢、腸胃不適、 肝功能異常(食慾不振或黃疸) ※橙色尿(正常現象)	 16x 8 mm L/W	Vorotal 500 mg/tab (Levofloxacin, Lfx) 樂富妥(台廠)	

備註：測量單位為mm(毫米)·Rifater ø 12 mm表示藥物外徑為12毫米；Rifinah 300 mg 18 x 8 mm L/W表示該藥物長x寬為18 x 8 毫米



常見的副作用

病人最重視的

- 腸胃不適
- 搔癢、皮疹
- 高尿酸、關節痛

醫師最重視的

- 肝炎
- 視神經炎
- 血球下降



Definition

Baseline normal:

- AST/ALT increase >5 ULN if asymptomatic
- AST/ALT increase >3 ULN if symptomatic
- Bilirubin increase >3 mg/dL

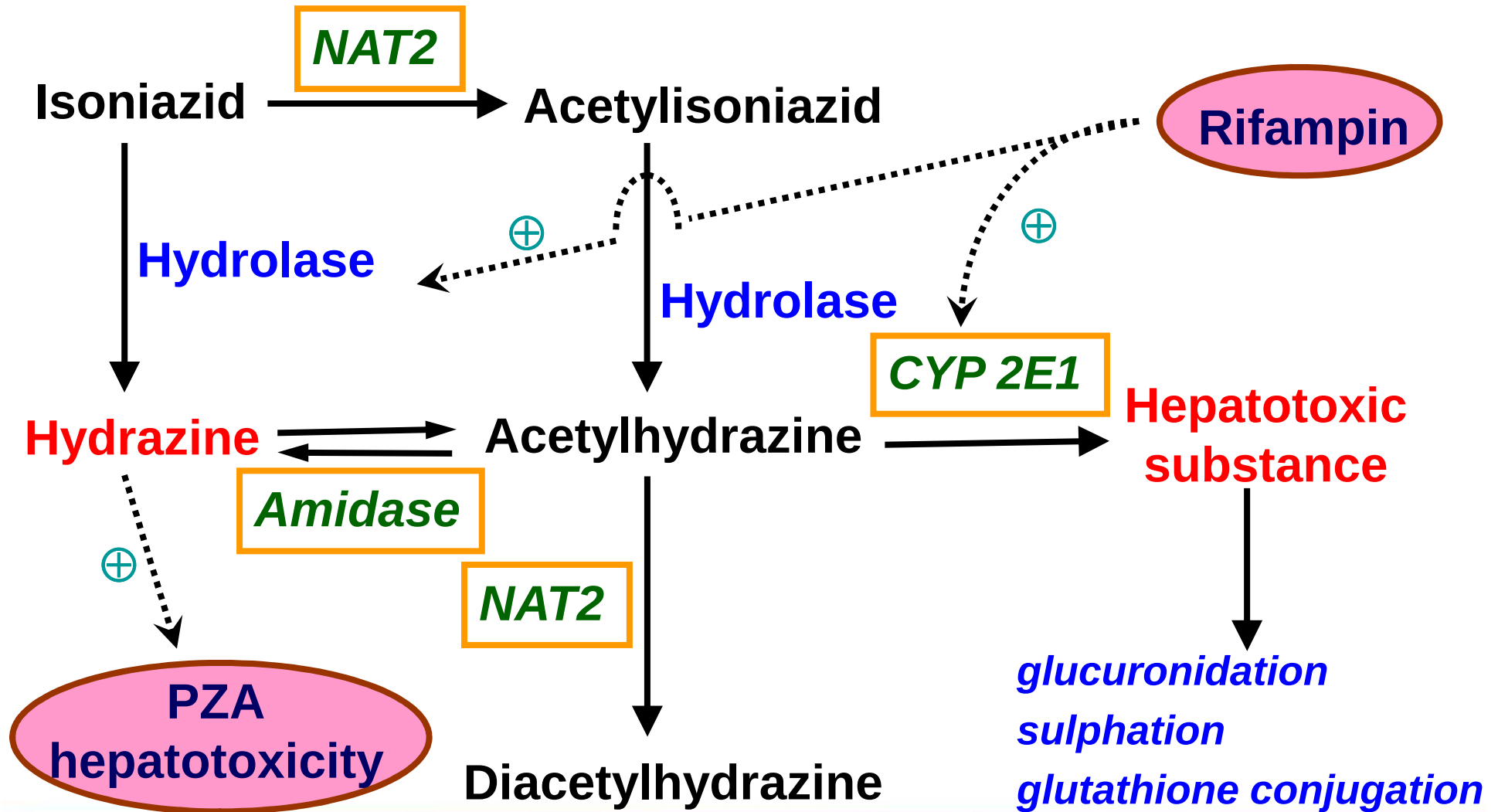
Baseline abnormal:

- AST/ALT increase >2 baseline

Responsible drug: **INH, RMP, PZA, FQ**



Enzymes and Hepatotoxicity





治療中發生肝炎的危險因素

- 年紀

Thorax 1996;51:132.

Tuber Lung Dis 1996;77:335.

- 營養不良

Eur Respir J 1996;9:2026.

Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:1499.

- 酗酒

Ann Pharmacother 2004;38:1074.

Chest 2005;127:1304.

- 病毒性肝炎

Hepatology 2000;31:201.

Chest 2007;131:803.

- 愛滋病

Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1871.

PLoS ONE 2008;3:e1809.

- 重度結核

Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:78.

Am J Gastroenterol 1995;90:1978.

- 代謝不佳

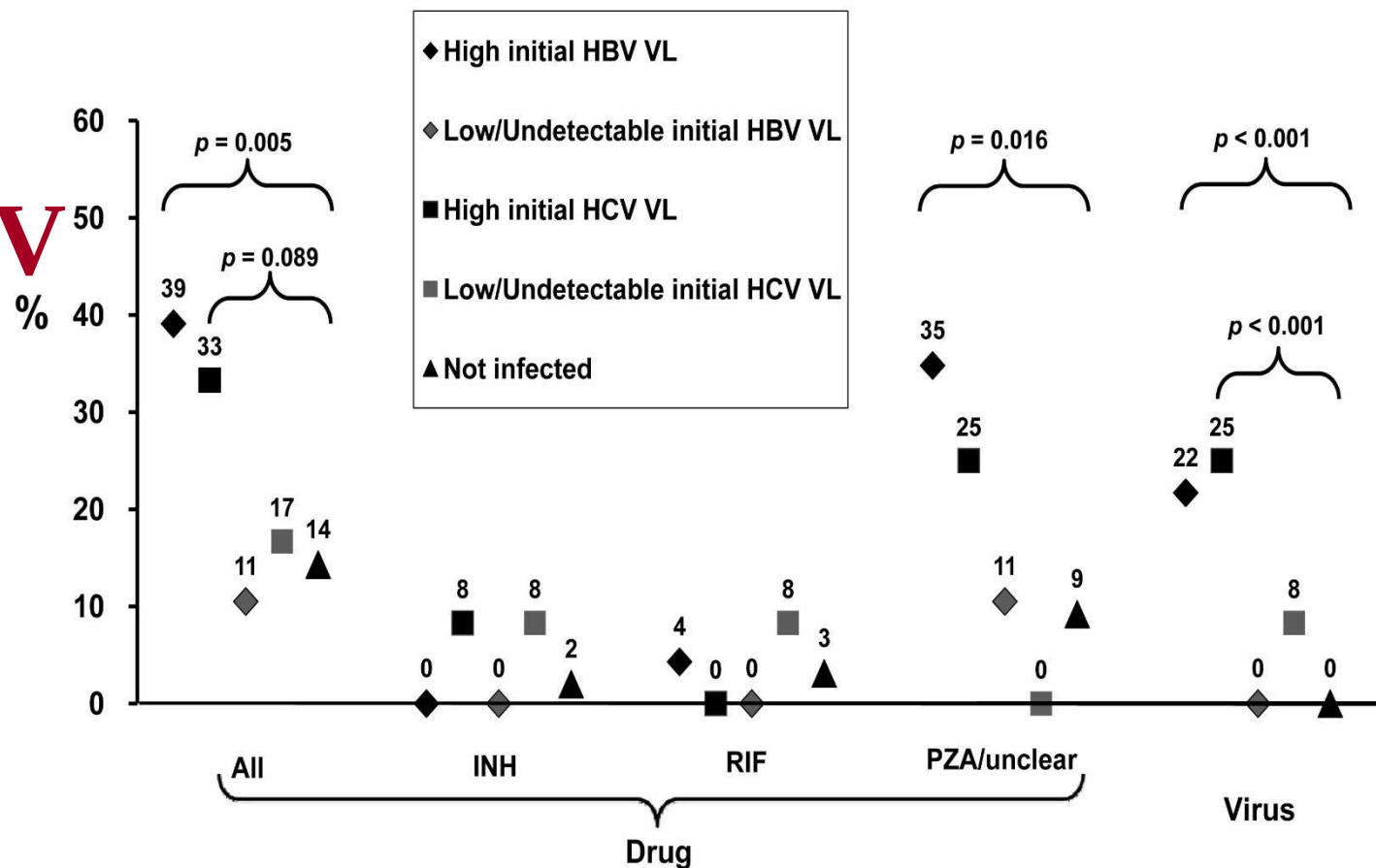
Pharmacogenetics 1994;4:125.

J Infect 2011; in press.



HBV/HCV

VL and Hepatitis



No. (%)	59 (16.4%)	8 (2.3%)	11 (3.1%)	40 (11.1%)	9 (2.5%)
Onset (days): median [range]	34 [2 - 130]	21.5 [12 - 58]	31 [14 - 130]	35 [2 - 117]	31 [2 - 153]
Peak AST/ALT (ULN): median [range]	7.2 [3.6 - 47.3]	7.7 [5.8 - 28.7]	10.5 [3.7 - 13.0]	6.7 [3.6 - 47.3]	9.2 [3.7 - 25.5]



肝炎的處理

- 停止所有可能造成肝炎的藥物
- 追蹤肝功能
- **B、C**肝炎的病人，考慮檢測病毒量
- **B**肝的病人，可以考慮抗病毒治療
- 肝功能下降至正常三倍內再開始用藥



治療發生肝炎後重新給藥的流程

Date	Drug	Dose	LFT
0	-	-	+
1	INH	100 mg	
2	INH	200 mg	
3 ~ 5	INH	Full dose	+
6	+ RMP	150 mg	
7	+ RMP	300 mg	
8 ~ 10	+ RMP	Full dose	+
11	+ PZA	250 mg	
12	+ PZA	500 mg	
13	+ PZA	Full dose	+



常見的副作用

病人最重視的

- 腸胃不適
- 搔癢、皮疹
- 高尿酸、關節痛

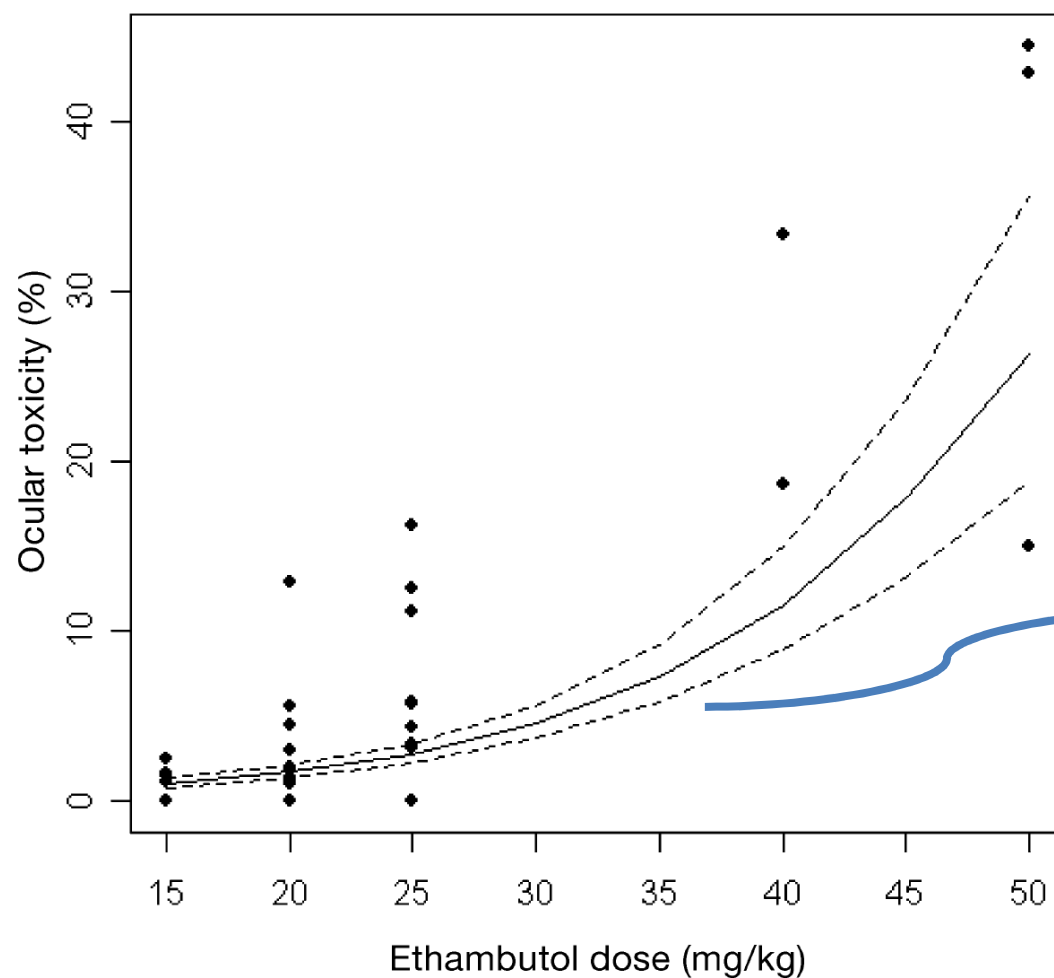
醫師最重視的

- 肝炎
- 視神經炎
- 血球下降



視神經炎

- 通常是因為**EMB**
- EMB停掉之後就不會發生
- 通常是**兩側**發生
- 中央盲點**最常見**
- 罕見藥物：TBN, linezolid, RFB, **INH**,
clofazimine



15 mg/kg → 1.1%

20 mg/kg → 1.9%



視神經炎的處理

- 停藥後**通常**可以恢復
- 用藥前謹慎**告知**
- 規則**追蹤**視力
- 避免**不必要**的**EMB**



不必要的EMB

- 54歲女性，血液透析中
- 痰培養：*M.tb*；藥敏：？
- 開始HREZ
- 若之後藥敏顯示無抗藥，則停掉**EMB**



常見的副作用

病人最重視的

- 腸胃不適
- 搔癢、皮疹
- 高尿酸、關節痛

醫師最重視的

- 肝炎
- 視神經炎
- 血球下降



導致血球下降的可能藥物

- RMP :
 - 血小板下降 (1%)
 - 白血球下降 (<1%)，溶血性貧血 (<1%)
- INH (<0.1%)：溶血性貧血，紅血球再生不良
- EMB (<0.1%)：血小板下降
- Rifabutin：白血球下降(17%)，貧血(6%)，血小板下降(5%)



常見的副作用

病人最重視的

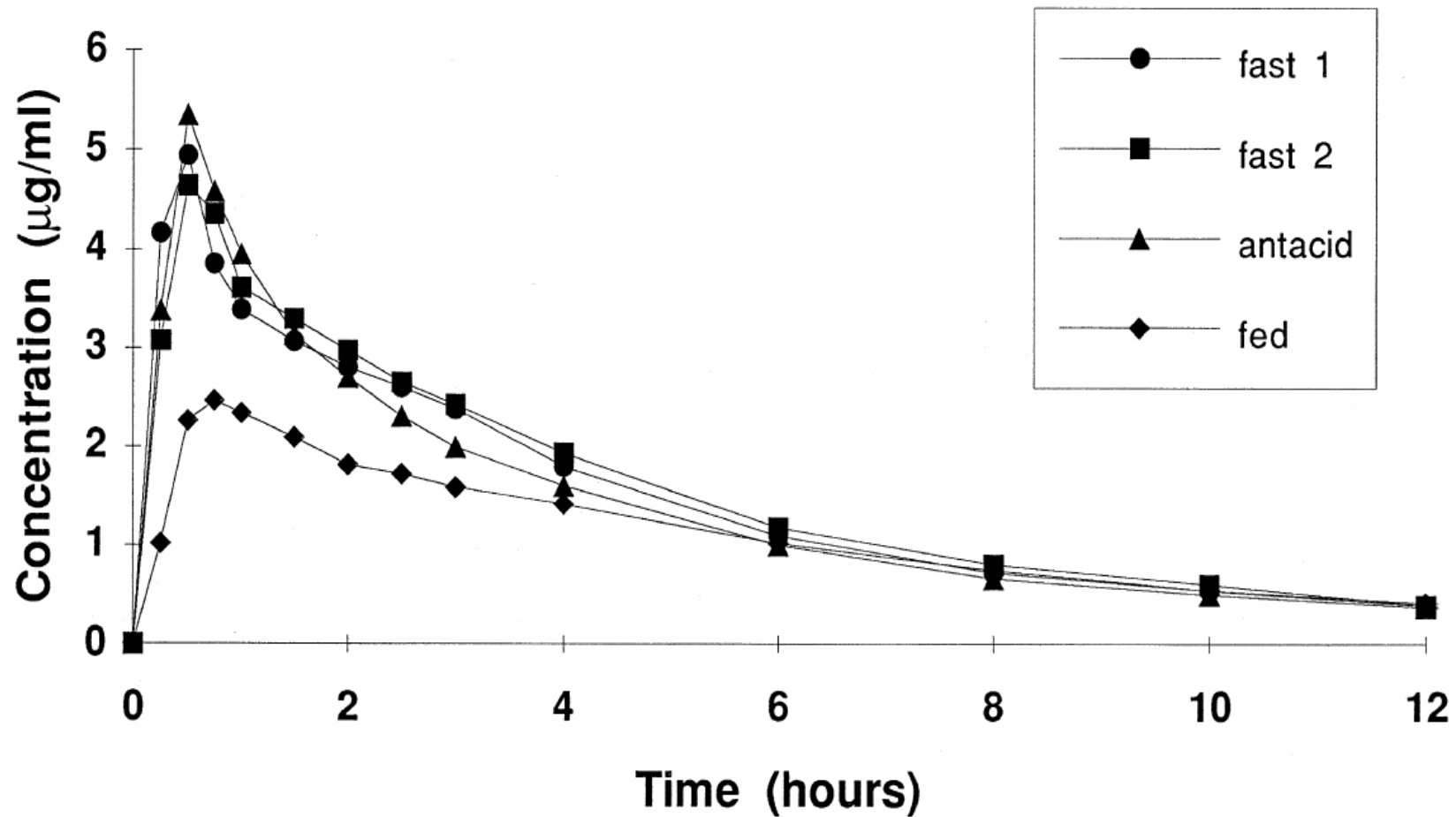
- 腸胃不適
- 搔癢、皮疹
- 高尿酸、關節痛

醫師最重視的

- 肝炎
- 視神經炎
- 血球下降

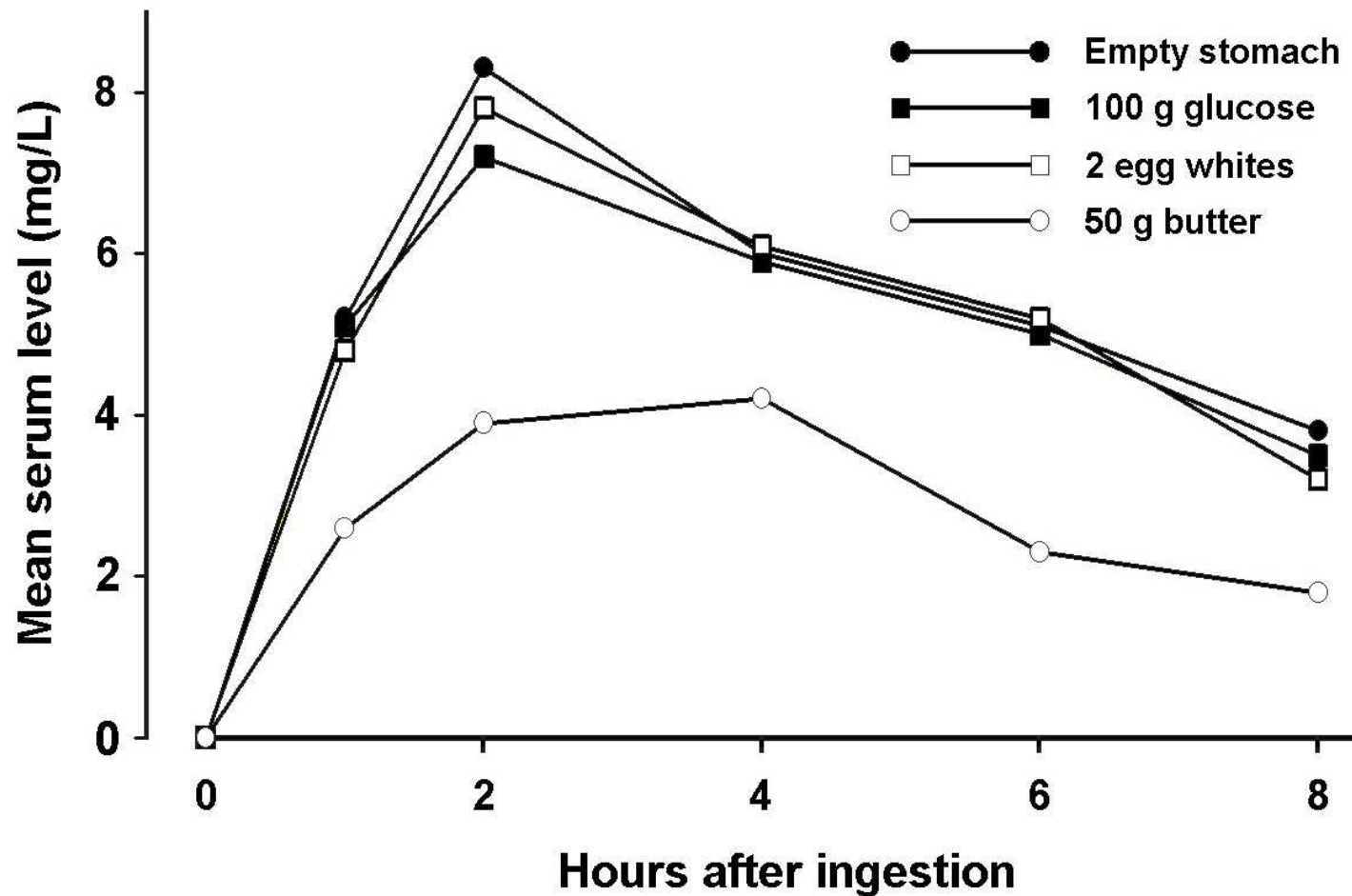


Impact of Food Intake on INH





Impact of Food Intake on RMP





腸胃不適的處理方式

- 心理支持、觀察，兩週內可能自行改善
- 飯後服藥
- 每餐服用一種藥
- 嚴重者應先停藥，症狀解除後再逐一上藥
- 症狀不嚴重時，可以先停一種藥（PZA > RIF）



常見的副作用

病人最重視的

- 腸胃不適
- 搔癢、皮疹
- 高尿酸、關節痛

醫師最重視的

- 肝炎
- 視神經炎
- 血球下降



衛生福利部疾病管制署

Acne



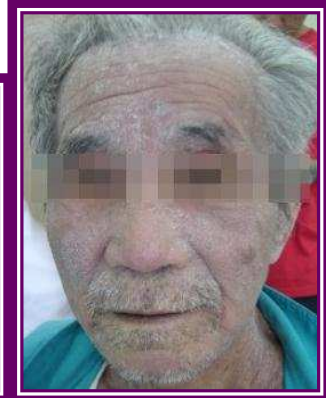
Urticaria



Maculopapular rash



Exfoliative dermatitis (Erythroderma)



Erythema multiforme



Steven-Johnson syndrome



Toxic epidermal necrolysis



感謝索任醫師提供 <http://www.cdc.gov.tw>



皮膚副作用的處理方式

- 通常發生在前兩週
- 如果尚可忍受：抗組織胺
- 如果無法忍受：
 - 停止所有抗結核藥物
 - 症狀解除後逐一加入抗結核藥物（考慮住院）



由小量至大量逐一加入抗結核藥物

Date	Drug	Dose
0	-	-
1	INH	50 mg
2	INH	100 mg
3	INH	Full dose
4	+ RMP	150 mg
5	+ RMP	300 mg
6	+ RMP	Full dose
7	+ EMB	200 mg
8	+ EMB	400 mg
9	+ EMB	Full dose
10	+ PZA	250 mg
11	+ PZA	500 mg
12	+ PZA	Full dose



常見的副作用

病人最重視的

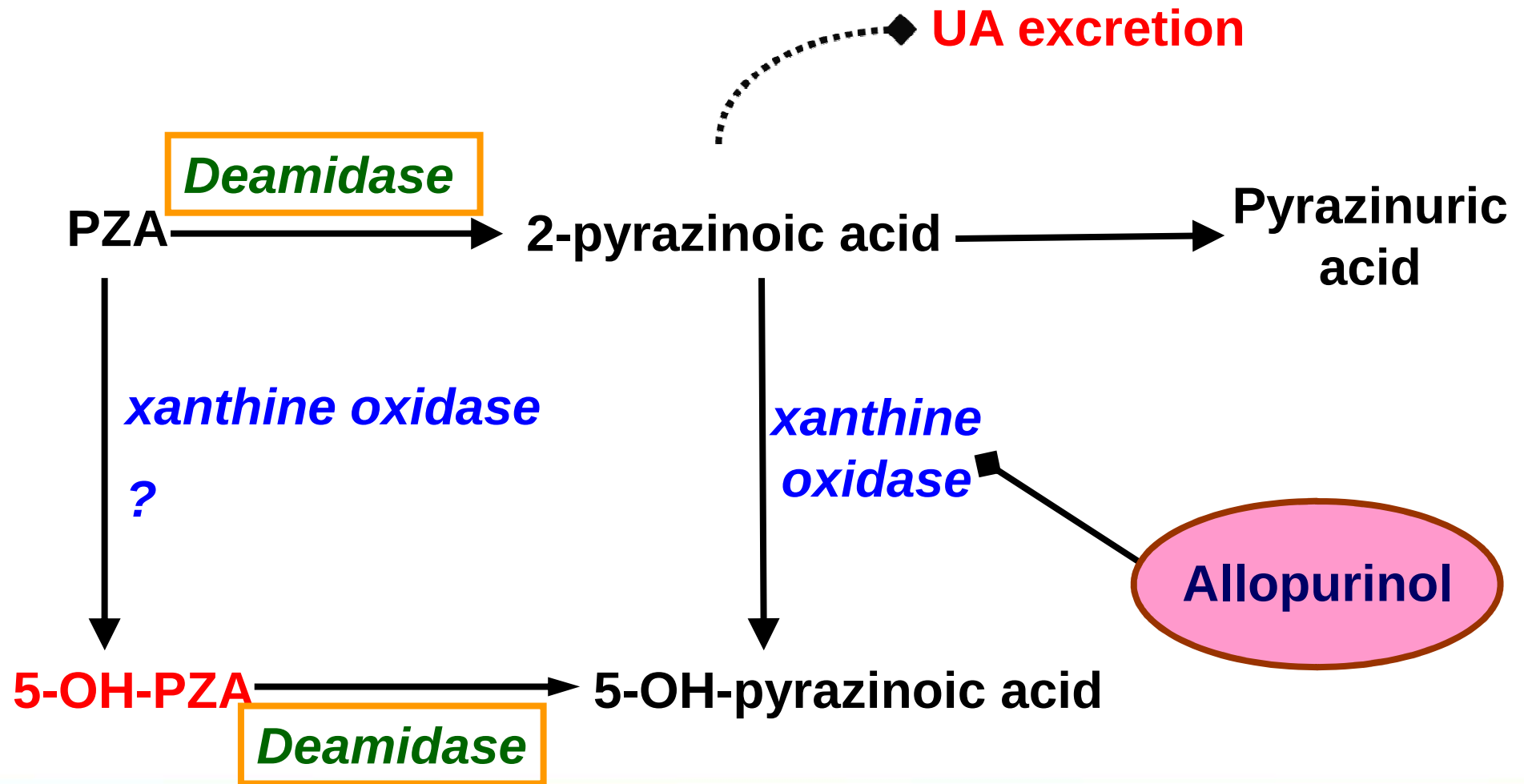
- 腸胃不適
- 搔癢、皮疹
- 高尿酸、關節痛

醫師最重視的

- 肝炎
- 視神經炎
- 血球下降



Metabolic Pathway of PZA





Pharmacokinetics by PZA dosing schedules

Dosing regimen	500 mg tid	1500 mg qd	3000 mg qod
Systemic clearance	4.11	3.97	4.16
AUC ₀₋₁₆₈ (mg*h/L)	2189.2	2267.00	2162.94
C _{max} (mg/L)	20.2	33.8	67.5
Time > 20 mg/L (%)	9	24	23
Time > 10 mg/L (%)	67	49	35
Time > 5 mg/L (%)	92	74	48

Time for concentration >10 mg/L or >5 mg/L, best explained arthralgia.



高尿酸血症、痛風的處理

- 鑑別診斷：關節結核、自體免疫關節炎
- 關節痛兩週內可能緩解
- 若尿酸在13 mg/dL以下，補充水分、飲食控制
- 若尿酸在13 mg/dL以上，停PZA、給消炎止痛藥
- 不建議使用allopurinol
- PZA 3[#] qd，不要1[#] tid



需要立即停止所有抗結核藥物的情況

- 明顯的肝炎
- 嚴重的視力模糊
- 嚴重的血球下降
- 嚴重的皮膚過敏反應
- 嚴重的腸胃不適



如何處理結核病藥物之副作用

- 服藥前解釋、發生時關心 心理支持
- 嚴重度？ 嚴重的通常須停下所有藥物
- 罪魁禍首？ 確定的可以停下單一藥物
- 處方的改變？ 服藥方式的調整
- 症狀治療？ 讓病人儘量舒服
- 追蹤結核病是否惡化？ 持續驗痰、X光