

# 三總藥訊

## (TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 94 年 08 月

本期要目：

本院 94 年上半年使用 Rifater 造成的藥物不良反應

Accutane<sup>®</sup> (Isotretinoin) 相關重要警訊

## 本院 94 年上半年使用 Rifater 造成的藥物不良反應

鮑俊蓓藥師

### 前言

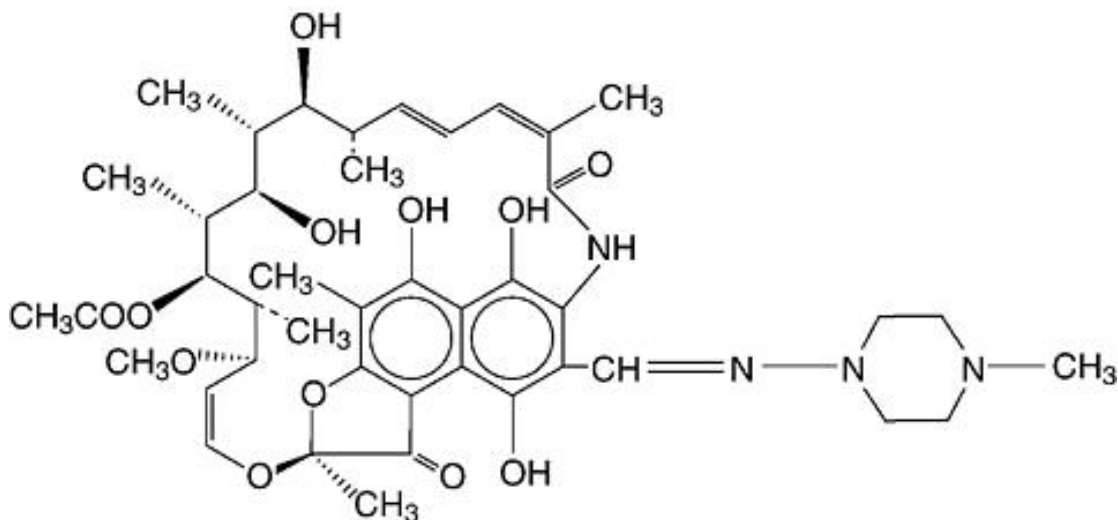
本院於 94 年上半年接獲 8 個因使用 Rifater 造成的藥物不良反應回報案例，且其中有一例為致死案例。藉由這些案例分析，了解不良反應發生情形及種類，希望能進一步達到預防及降低 Rifater 的藥物不良反應。

Rifater 是一個包含 3 種不同抗結核菌藥物的錠劑。每顆錠劑之主成分有 rifampin 120 mg、isoniazid 80mg、pyrazinamide 250 mg 及其它賦型劑。將三種抗結核菌藥物合併於一顆錠劑中，是為了病患使用方便，可增加其服藥順從性。

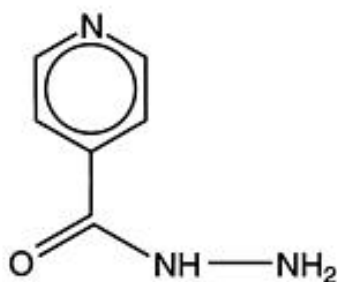
### 臨床藥理學

**Rifampin** 作用機轉：與細菌 DNA-dependent RNA polymerase 的 beta subunit 結合，藉阻斷 RNA 轉錄來抑制 RNA 合成，從而達到抑菌效果。Rifampin 由腸胃道快速吸收後，

主要由肝臟代謝，經腸肝循環 deacetylation 代謝為主要的活性代謝物 Desacetyl rifamin。排除半衰期約 1-5 小時，肝功能不足或膽阻塞者半衰期可能會延長至 10-13 小時；末期腎疾患者的排除半衰期約在 1.8-11 小時，但若持續使用 rifampin，半衰期會因肝臟代謝增加而降至 2-3 小時。此藥為高脂溶性，口服吸收佳(bioavailability: 90-95%)，進入人體後會分佈於肺、肝、膽、骨頭與腦脊髓液(CSF)等組織或體液中，蛋白結合率約 80%。約 60-65%由糞便排出，15-30%以原型藥於尿中排出。

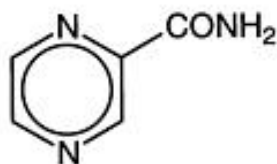


**Isoniazid**作用機轉：不明，可能的機轉是藉著抑制mycolic acids，使得Mycobacterium tuberculosis細胞壁無法生成。可快速的被胃腸道吸收，最高血中濃度出現在 1-2 小時。同樣可分部於廣泛身體器官及體液中，Isoniazid不會與血漿中蛋白結合，易通過胎盤或分泌於乳汁中。正常肝腎功能的人體中，其半衰期為 1-4 小時，口服後約 50-70%在 24 小時內於尿液排出。主要經由肝臟代謝(acetylation及dehydration)。Acetylation由基因遺傳決定，在服藥一段時間後，可藉由isoniazid與acetyl isoniazid在血中的比例判斷病人為慢速或快速乙醯化者，約 50%非洲人及高加索人是屬於慢速乙醯化者，只有少部分是快速乙醯化者。大多數亞洲人是屬於快速乙醯化者。慢速乙醯化者較易因isoniazid及其活性代謝物之高血中濃度，增加藥物中毒反應的機率。此外成人服用高劑量isoniazid易造成pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>)缺乏，可能是與pyridoxal phosphate酵素競爭apoptryptophanase酵素的結果。



**Pyrazinamide**作用機轉：不明，可能因為在某些特定的 Mycobacterium 菌種內會轉變成 pyrazinoic acid，降低環境的酸鹼值(pH 5.5)的關係。可快速經由腸胃道吸收，最高血中濃

度出現在口服後 2 小時內。可廣泛分布於身體組織，包含肝臟、肺臟、腦脊髓液(CSF)。血清蛋白結合率約 10%。正常肝腎功能的成人，半衰期約為 9-10 小時。Pyrazinamide 主要經由肝臟 hydrolyze 代謝成活性代謝物 pyrazinoic acid 或經由 hydroxylated 代謝成 hydroxypyrazinoic acid。在 24 小時內 70% 口服劑量會由尿液排除。



### 禁忌症

曾對 rifampin、isoniazid、pyrazinamide 過敏的病人。另外嚴重肝臟損壞，或對 isoniazid 出現嚴重副作用(發燒、寒顫、關節炎)的病人，曾有急性肝臟疾病或急性痛風病人，需禁止使用。

### 警語

#### 三種藥皆會造成肝功能不良。

曾有病人因本身有肝臟疾病黃疸，服用 rifampin 及其它肝毒性藥物後，造成致死的案例。Rifater 因其成分含有 **rifampin** 及 **Isoniazid**，服藥期間需密切監測肝功能，**治療前及使用期間每 2-4 週需監測 SGPT 及 SGOT (AST 及 ALT)**，rifampin 會使 bilirubin 或 transaminase 升高造成 hyperbilirubinemia。此外，服用 **isoniazid** 尚需做 **ophthalmologic** 檢查；Rifater 之另一個成分 **pyrazinamide** 則需監測病人**血清尿酸值**，如出現 hyperuricemia 情形，需更換不含 pyrazinamide 的製劑使用。

#### 國外臨床實驗的不良反應報告 (資料來源：PHYSICIANS' DESK REFERENCE)

Adverse events reported during the clinical study		
Adverse events by body systems during first 2 months of trial	Number of patients with adverse events	
	Rifater N = 122	Separate* N = 123
皮膚(rash, erythroderma, erythema, exfoliative, dermatitis, Lyell syndrome, urticaria, localized skin rash, diffuse skin rash, pruritus, generalized hypersensitivity )	8 (7%)	21 (17%)
消化道(nausea, vomiting, digestive pain, diarrhea )	8 (7%)	14 (11%)
肌肉及骨骼(arthralgia, long bones pain, phlebitis, localized joint pain, diffuse joint pain, edema of the legs)	5 (4%)	8 (7%)

聽力(tinnitus, vertigo, vertigo with loss equilibrium)	3 (2%)	6 (5%)
肝臟及膽汁(hepatitis with conjunctival jaundice, hepatitis with deep jaundice)	0 (0%)	2 (2%)
中樞及周邊神經系統(sweating, headache, insomnia, diffuse paresthesia of the legs, anxiety, diabetic coma)	5 (4%)	4 (3%)
全身(spiking fever, persistent fever)	2 (2%)	4 (3%)
心肺(tightness in chest, coughing, diffuse chest pain, hemoptysis, angina, palpitation, total pneumothorax)	8 (7%)	3 (2%)

\*separate : isoniazid、rifampin 及 pyrazinamide 個別投予組

上表所列為一 250 個受試者(124 Rifater, 126 Separate)的臨床試驗，在用藥兩個月後收集到的 ADR 資料，有 5 個受試者(2 Rifater, 3 Separate) 後來因發現受試資格不符退出試驗。其中使用 Rifater 錠劑組並未發生特別嚴重藥物不良反應。但是在 isoniazid、rifampin 及 pyrazinamide 個別投予組中則出現 3 例 嚴重藥物不良反應。其中兩例是過敏反應，一例是黃疸。治療 8 週後，兩組在肝腎功能及血液實驗並無明顯差異。可預期在使用這些藥物後肝臟酵素(AST、ALT)及尿酸會增高。

## 本院案例

本院於 94 年度 1-7 月共收到 8 個回報懷疑使用 Rifater 造成藥物不良反應的案例，總結如下表：

性別	年齡	通報者	不良反應	不良反應發生時間	處理方式	懷疑藥物	不良反應後果	生化檢驗值
男	72	護理師	發癢(四肢,後頸,額頭),起紅疹	6 天 (1/17-)	停用 Avelox 並加抗組織胺治療皮膚副作用	Avelox Cravit Rifater	需做處置以防永久性傷害	1/17 Uric acid 4.1 T bilirubin 0.5 1/25 AST/ALT: 27/13 Uric acid 4.2 T/D bilirubin 0.4/0.1 1/30 AST/ALT : 26/13 Uric acid 3.9
男	21	護理師	發癢,起紅疹, <b>Uric acid 升高</b>	7 天 (1/27-)	未停用 Rifater 加 Zyloric 控制尿酸升高	Rifater EMB	需另加藥物來處理 ADR	1/27 AST/ALT: 16/13 1/27 Uric acid <b>10.8</b> 2/2 AST/ALT: 25/20 2/17 Uric acid <b>8.9</b> T bilirubin 0.4
男	19	護理師	全身癢	3 天 (4/21-)	未停藥加抗組織胺治療皮膚副作用	Rifater EMB	需另加藥物來處理 ADR	4/21 Uric acid <b>7.5</b> AST/ALT : 20/37 T bilirubin : 0.4 5/3 Uric acid <b>13.8</b> AST/ALT : 20/28 T/D bilirubin : 0.5/0.1

性別	年齡	通報者	不良反應	不良反應發生時間	處理方式	懷疑藥物	不良反應後果	生化檢驗值
男	51	護理師	全身癢,腹部 雙腿內側紅疹	4天 (4/21-4/25)	停用 Rifater 改用 INH+PZA 並加抗組織胺 治療皮膚副 作用	Rifater EMB	需做處置以防 永久性傷害	3/11 AST/ALT : 13/14 Uric acid 5.9 4/21 Uric acid 5.5 4/30 Uric acid <b>8.8</b> AST/ALT : 15/21 T/D bilirubin : 0.3/0.1
男	21	醫師	發癢,皮疹,噁 心,嘔吐,肝功 能 不正常,黃疸, 急性肝炎,肝 腦病變	33天 (4/12-5/15)	停藥並用它藥 治療原疾病合 併支持療法	Rifater	<b>seizure attack 死亡 (6/8)</b>	5/19 AST/ALT: <b>1017/852</b> T/D bilirubin : <b>4.5/3.1</b> 5/20 AST/ALT: <b>1192/970</b> T/D bilirubin : <b>5.6/2.7</b> 5/23 AST/ALT: <b>1049/2243</b> T/D bilirubin : <b>9.2/6.9</b> 5/26 AST/ALT : <b>572/1750</b> T/D bilirubin : <b>14.6/9.6</b> 5/30 AST/ALT : <b>491/1047</b> T/D bilirubin : <b>14.6/9.6</b>
男	65	護理師	全身紅疹	44天 (8/18-9/30)	停用 Rifater 改用 EMB+INH +PZA+Cravit 並加抗組織胺 治療皮膚副 作用	Rifater	需做處置以防 永久性傷害	9/16 D/T bilirubin : 0.3/0.8 9/16 AST 22 9/16 Uric acid <b>19.2</b> 9/28 Uric acid <b>19.4</b> 9/28 AST/ALT : <b>90/40</b> 10/3 Uric acid <b>18.8</b> 10/3 AST/ALT : <b>82/50</b>
女	77	醫師	黃疸,肝功能 受損	8天 (3/9-3/16)	停用 Rifater 改用 EMB+Cravit	Rifater	需做處置以防 永久性傷害	3/9 T/D bilirubin 1.0/ <b>0.4</b> AST/ALT : <b>32/19</b> 3/12 AST/ALT : 51/15 3/15 T/D bilirubin <b>7.9/6.5</b> Uric acid 5.0 3/16 T/D bilirubin <b>8.9/7.4</b> 3/17 T/D bilirubin <b>7.1/6.4</b> AST/ALT : <b>78/28</b> 3/18 T/D bilirubin <b>5.1/3.4</b> 3/19 T/D bilirubin <b>4.2/3.0</b> 3/20 AST/ALT : <b>148/69</b> 3/22 AST/ALT : <b>230/120</b>
男	68	護理師	臉及手發癢無 紅疹	6天 (3/29-4/3)	停用 Rifater 改用 EMB+INH +PZA	Rifater	需做處置以防 永久性傷害	2/01 Uric acid 4.7 Total bilirubin 0.5 3/29 AST/ALT : 28/22 3/29 Uric acid 6.8 3/29 Total bilirubin 0.3 4/19 Uric acid <b>10.9</b> AST/ALT : 33/22 Total bilirubin 0.4

其中案例多為男性(男：女 = 7：1)，年齡層分布較廣(19-77歲)，案例發生病房多為 35 病房(感染科)，少數嚴重案例發生於呼吸加護病房(RCC)及內科加護病房(MICU)。通報者比例(護理師：醫師 = 6：2)。不良反應發生種類多為皮膚方面副作用(發癢及紅疹，共 7 例)，其他不良反應包含 Uric acid 升高(1 例)，黃疸、肝功能受損(2 例)，死亡案例(1 例)。

不良反應發生時間(3-44 天)，一開始多為皮膚方面副作用先出現，常見肝功能異常及 Uric acid 升高，其他方面不良反應較少出現。目前案例臨床上處理方式，停用 Rifater，並依照不同病人病情更換成其他抗 TB 藥組合如：(INH+PZA、EMB+INH+PZA+Cravit、EMB+Cravit、EMB+INH+PZA)。另外會加入藥物來處理 ADR，例如：抗組織胺控制皮膚方面副作用，利用降尿酸藥物降低尿酸。由 8 案例的生化檢驗值發現 AST、ALT、bilirubin、Uric acid 上升比例很大。所以使用抗 TB 用藥，需密切監測病患上述生化檢驗值，避免藥物不良反應發生。

### 易造成抗結核藥物肝毒性可能危險因子

目前已經知道某些因子易造成抗結核藥物肝毒性，例如：基因型(慢速乙醯化反應者風險高)、年齡(年齡越大風險高)、性別(老年女性風險高)、酒精、慢性肝病、B 型及 C 型肝炎、愛滋病感染、營養狀態(營養差風險高)、結核嚴重度等。

### 抗結核藥物導致肝毒性後處理方法

#### 一、肝功能監測(肝功能毒性監測指標)

- (1) ALT 或 Direct bilirubin(D-bil)兩者之一大於兩倍上限值
- (2) AST、Total bilirubin(T-bil)、ALT 數值異常且三者之一上升超過兩倍上限值
- (3) AST 上升 < 5 倍：輕度肝毒性
  - AST 上升 5-10 倍：中度肝毒性
  - AST 上升 > 10 倍：重度肝毒性

#### 二、替代治療方法

肝指數超過上限值 3 倍並伴有臨床症狀，或肝指數超過上限值 5 倍，必須停止所有具肝毒性的抗結核藥物。停藥期間，結核病治療可使用無肝毒性藥物替代，如：Ethambutol、Streptomycin、Fluoroquinolone 等。

#### 三、肝功能恢復再次使用抗結核藥物建議

- (1) 美國專家認為，肝指數恢復到小於兩倍上限值後，每次加一種藥，一週後如無肝毒性產生，再加另一種藥物，順序 rifampin → isoniazid → pyrazinamide。
- (2) 印度專家認為，肝指數恢復正常後，加藥順序為 isoniazid (慢慢調升 isoniazid 劑量由 50 mg-200 mg) → pyrazinamide → rifampin。
- (3) 英國專家認為，肝指數恢復正常後，加藥順序為 isoniazid → rifampin → pyrazinamide。

#### 參考資料：

1. Rifater 藥物仿單
2. 案例病例及 ADR 評估單
3. 當代醫學”結核治療藥物之肝毒性”，作者謝廷徽、陳培哲、高嘉宏，369 期，p. 542-548

# 全國藥物不良反應通報中心

## 國外重要藥品安全資訊通告

94年8月15日

### Accutance® (isotretinoin) 相關重要警訊

美國食品藥物管理局 (FDA) 2005 年8月12日公佈對Accutane® (isotretinoin, 俗稱“羅可坦”) 之加強管制計劃。此項計劃稱為iPLEDGE, 要求經手該藥的批發商、開立該藥處方的醫師、藥師與接受治療的患者, 都須加入iPLEDGE的全國性電腦登錄系統, 並承諾遵守該藥的嚴格使用限制。Isotretinoin 對嚴重性囊狀粉刺 (nodular acne) 有很大的療效, 這種粉刺若處理不當, 可能導致永久疤痕。但使用 isotretinoin 有時會導致一些嚴重的不良反應, 尤其是婦女若在使用 isotretinoin 期間懷孕, 極有可能生下畸形兒。

醫師開方時或藥師給藥時, 應清楚告知服用者服藥時必須嚴格執行避孕, 如果要懷孕也一定要在停止使用此藥物一個月之後, 以確保體內之 isotretinoin 皆已排出體外。

因 isotretinoin 可能會引發憂鬱、自殺與其它精神疾病問題, FDA也要求改變 isotretinoin 現行警告標示, 要求醫療人員需嚴密觀察服用 isotretinoin 的病患, 是否有憂鬱或自殺的傾向。對於發生這些情況的病患, 並不是只有直接中斷其 isotretinoin 的治療, 必須會診精神科醫師作進一步的評估。研究資料顯示, isotretinoin 會影響老鼠的行為、損害海馬的神經分割 (neuronal division) 功能、降低人類腦部眼窩額面的代謝速率 (reductions in orbitofrontal brain metabolic rates in human)。這些狀況與 isotretinoin 可能會引起精神疾病問題有關。在美國, 自從 isotretinoin 在1982年上市以來至2004年8月共有4,992個精神障礙的案例通報。自1982年至2002年則有165個自殺案例通報。

FDA公告之規定指出, 自今年十一月一日起, 批發商須向製藥廠登記方能取得該藥販售, 且須遵守相關行銷規定; 並自十二月三十一日開始使用 isotretinoin 之醫師、藥師與患者均向iPLEDGE系統作登錄。

資料來源: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#Accutane>

全國藥物不良反映通報中心 摘譯

