



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：彭瑞鵬

主編：陳立奇

總編輯：楊瑛碧

執行編輯：鮑俊蓀

地址：台北市大同區鄭州路145號

電話：(02)2552-3234 轉 3093

創刊：94年3月15號

97年1月第35期

本期摘要：

藥物不良反應案例-- Prothionamide induced GI upset

Prothionamide (Progena®) induced GI upset

林森院區 于琳琳藥師

一、前言

世界衛生組織自 1993 年在各國大力推動 DOTS^{註1}，藉由關懷員看著個案服下每一顆藥物，以確保個案能治癒，有效切斷傳染源，進而預防 MDR^{註2}細菌的產生，據世界衛生組織統計，全球約有 27 萬 (3.2%) 之 MDR 案例，而疾管局統計台灣每年新增病患大約 15,000 人，其中約 5,000 人是具傳染性之開放性肺結核患者，354 位為 MDR(7%)。

林森院區就聯合醫院 95 年肺結核患者檢體 1196 件^{註3}之抗酸染色、培養及菌種鑑定統計得知，MDR 之比例在各院區之分佈如下表：

編號	臺北市立 聯合醫院	檢體檢驗統計								
		抗酸菌抹片			抗酸菌培養				菌種鑑定 TB/NTM ^{註4}	
		總件數	陽性數	陽性率(%)	總件數	陽性數	陽性率(%)	污染數		污染率(%)
1	林森院區	4338	174	4.01%	3614	205	5.67%	25	0.69%	163 / 42
2	和平院區	3000	415	13.83%	3601	469	13.02%	153	4.25%	387 / 82
3	忠孝院區	2736	224	8.19%	2747	204	7.43%	143	5.21%	147 / 57
4	中興院區	2158	127	5.89%	2590	154	5.95%	122	4.71%	123 / 31

¹ (DOTS) Directly Observed Treatment, Short-course

² (MDR) Multiple Drug Resistance

³ 節錄自 Bulletin of Taiwan Society of Laboratory Medicine Vol.22 No.2 Jun. 2007.

⁴ (NTM) .Nontuberculous Mycobacterium

5	陽明院區	2150	35	1.63%	2209	59	2.67%	134	6.07%	48 / 11
6	仁愛院區	864	36	4.17%	1643	105	6.39%	55	3.35%	79 / 26
7	昆明院區	78	6	7.69%	36	0	0.00%	0	0.00%	0
8	松德院區	3	0	0.00%	47	0	0.00%	0	0.00%	0
9	婦幼院區	0	0	0.00%	0	0	0.00%	0	0.00%	0
總計		15327	1017	6.64%	16487	1196	7.25%	632	3.83%	947 / 249

就 947 株結核分枝桿菌，使用四種第一線抗結核藥物 Isoniazid(INH)、Rifampin(RMP)、Ethambutol(EMB)、Streptomycin(SM)，進行藥敏試驗統計，在所有結核分枝桿菌中，其中 765 株(80.8%)對四種結核藥物皆呈現全部敏感有治療效益，182 株(19.2%)則有抗藥性問題。

進一步分析得知，182 株中有 87 株(9.2%)對單一藥品呈抗藥性、59 株(6.2%)對二種藥品呈抗藥性、21 株(2.2%)對三種藥品呈抗藥性、15 株(1.6%)對四種藥品呈抗藥性。同時對 Isoniazid 和 Rifampin 有抗藥性者計 68 株約佔所有 947 株結核分枝桿菌的 7.18%。同時對 Isoniazid 和 Rifampin 有抗藥性者及定義為 MDR。

本次個案即同時具有 MDR 並接受 DOTS 服務之患者。

二、案例說明

(一) 案例簡介

24 歲男性，身高 172m，體重 53kg，車禍外傷送入忠孝院區，出院後 96.02 由忠孝院區轉介至本院。病患 93.09~94.12，曾在本院區接受 TB 治療，並未結案即流失。

案例為 MDR 列管者，目前在院內接受第二線 TB 藥物治療並由 TB Manager 擔任觀察員，進行 DOTS 服務。

目前藥物不良反應情形：腸胃不適、嘔吐、吐血。

(二) 用藥記錄

藥物及劑量 \ 日期	96.02.12 30D	96.03.22 30D	96.05.02 30D	96.05.03 30D	96.05.16 16D	96.6.22 14D
Rifater 5#Qd						
Eambutol400mg 2#Qd (ETHAMBUTOL)						
Vit-B6 10mg	Qd				Qd	
Alpraline0.5mg 1#Hs (ALPRAZOLAM)						

Isoniazid100mg 3#Eqd (I.N.A.H.)					
Mide500mg 3#Qd (Pyrazinamide)					
Cravit500mg 1#Qd (LEVOFLOXACIN)					
Progena250mg (PROTHIONAMIDE)		1#Tid	3#Qd		
Kowell 2#Qid					
Primperan5mg 1#Qid (METOCLOPRAMIDE)					
Allegra60mg 1#Bid (FEXOFENADINE)					
Silimin150mg 1#Bid (SILYMARIN)					

(三) 可疑藥物

藥名	途徑	劑量	用法	起訖日
Rifater Rifampicin 120mg Isonizid 80mg Pyrazinamide250mg)	Oral	複方	5#Qd	96.02.12~96.03.14
96.05.02~96.06.01				
Cravit (LEVOFLOXACIN)	Oral	500mg	1#Qd	96.03.22~96.04.21
96.05.02~96.06.01				
Progena(PROTHIONAMIDE)	Oral	250mg	1#Tid	96.03.22~96.04.21
			3#Qd	96.05.02~96.06.01

(四) 生化檢驗值：

檢查項目 \ 日期	96.05.04	96.06.01	96.06.15
BUN	14.1		
Creatinine	1		
Uric acid	6.3		
T-Bili	0.5	0.65	0.8
AST(GOT)	60	94	79
ALT(GPT)	127	177	173

(五) 染色試驗檢查：

檢查項目\日期	96.02.07	96.02.14	96.05.04	96.06.01
檢驗名稱	Mycobacteria Culture	Acid-Fast stain	Acid-Fast stain	Acid-Fast stain
取樣部位	Sputum	Sputum	Sputum	Sputum
培養結果	Negative	Normal	Normal	Normal

(六) 放射線檢查報告

Massive left pleural effusion noted.
Focal area irregular strands at bilateral upper lung zones.
Correlate with clinical s/s and further evaluation is recommended.

(七) 藥物敏感性試驗

分枝桿菌藥物敏感性試驗報告				
94年6月2日				
Drug	μ g/mL	100X Dilution	% of Population	Test Result
INH	0.2	4+	80.0	R
EMB	7.5	0	0	S
RIF	1.0	4+	60.0	R
p-Aminosalicylic acid	8.0	0	0	S
Streptomycin	2.0	2+	40.0	R
Kanamycin	6.0	0	0	S
Ethionamide	10.0	0	0	S
【註】 4+ : >500 colonies 3+ : 200~500 colonies 2+ : 100~200 colonies 1+ : 50~100 colonies <50 : Actual count				
【註】 >1% : Resistant(R) <1% : Susceptible(S)				

(八) Naranjo

評估項目	是	否	不知	分數
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	+1	0	0	1
2.此種不良反應是否發生於服藥之後？	+2	-1	0	2
3.當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0	1
4.停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	+2	-1	0	0
5.有沒有其他原因（此藥物以外）可以引起同樣之不良反應？	-1	+2	0	-1
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	-1	+1	0	0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0	0
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	+1	0	0	1
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0	0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的？	+1	0	0	1

				總分	5分
<input type="checkbox"/>	≤0分，存疑	<input type="checkbox"/>	1-4分，可能	<input checked="" type="checkbox"/>	5-8分，極有可能
<input type="checkbox"/>					≥9分，確定

(九) 病人是屬於那一種或幾種藥物不良反應

<input type="checkbox"/>	發高燒反應
<input type="checkbox"/>	神經毒性(大發作,肌肉抽動,意志迷糊)
<input type="checkbox"/>	心臟毒性(心悸不整,傳導障礙,心衰竭等)
<input type="checkbox"/>	肺部毒性
<input checked="" type="checkbox"/>	胃腸道問題(腹瀉,胃腸道出血,絞痛等)
<input type="checkbox"/>	肝毒性(SGOT顯著升高)
<input type="checkbox"/>	腎毒性(SCr突然升高>0.5 mg/dl)
<input type="checkbox"/>	惡性血質(血小板減少症,WBC數<3000,顆粒球<500,再生不良貧血)
<input type="checkbox"/>	止血功能不正常(有出血傾向,PT值,血管內血凝結)
<input type="checkbox"/>	皮膚病變(SLE,Steven-Johnson syndrome等)
<input type="checkbox"/>	內分泌失調
<input type="checkbox"/>	代謝性失調
<input type="checkbox"/>	精神失常
<input type="checkbox"/>	導致畸形兒
<input type="checkbox"/>	導致癌症
<input type="checkbox"/>	過敏性休克反應
<input type="checkbox"/>	死亡
<input type="checkbox"/>	其它:

(十) 藥物不良反應之嚴重度

<input type="checkbox"/>	輕度：無需治療、不用解藥。
<input checked="" type="checkbox"/>	中度：需治療、導致住院或延長住院時間至少一天。
<input type="checkbox"/>	重度：導致死亡、危及生命、需加護病房治療或需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形。

(十一) ADR分類

<input type="checkbox"/>	Type A Reaction (drug actions)	可預期的 (Anticipated) 反應與正常藥理反應相關，可預期且與劑量有關。
<input checked="" type="checkbox"/>	Type B Reaction (patient reaction)	不可預期 (Bizarre) 的反應無法由已知之作用預知，與劑量無關且通常為致命性的。
<input type="checkbox"/>	Type C Reaction	遲發性反應，慢性毒性劑量累積造成致畸性、致癌性。

三、藥品介紹：Prothionamide

Indications	FDA labeled indications <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis
Adult Dose	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis: initial, 250 mg ORALLY once daily for 1-2 days, then 250 mg twice daily for 1-2 days, then 1 g/day (divided 3 to 4 times daily); alternatively, 15 to 20 mg/kg ORALLY once daily if tolerated; divided doses if necessary; MAX 1 g/day
Administration	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: take with a meal
How Supplied	<ul style="list-style-type: none"> • Oral Tablet: 250 MG
Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatic improvement • tuberculosis: chest X-ray, sputum • ophthalmologic examinations (including ophthalmoscopy), baseline and during therapy • blood glucose, baseline and during therapy • liver function, baseline and monthly during therapy • thyroid function tests
Mechanism of Action	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic: Ethionamide's mechanism of action is not known, but it appears to inhibit peptide synthesis. Ethionamide is bacteriostatic against Mycobacterium tuberculosis.
Pharmacokinetics	<p>Absorption</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic: Rapidly absorbed; Bioavailability: 100% <p>Distribution</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic: Vd: 2.8 L/kg <p>Metabolism</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic: Hepatic: Active metabolite: sulfoxide <p>Excretion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic: Renal: 1% unchanged; 5% active metabolite <p>Elimination Half Life</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic: 2 to 3 h
Contraindications	<ul style="list-style-type: none"> • hypersensitivity to ethionamide or components • severe hepatic damage
Precautions	<ul style="list-style-type: none"> • drug malabsorption may be a problem in patients with concomitant AIDS infection • diabetes control may be disrupted by ethionamide • pregnancy
Adverse Effects	<p>COMMON</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: Orthostatic hypotension • Endocrine metabolic: Drug-induced pellagra (rare), Gynecomastia, Hypoglycemia • Gastrointestinal: Disorder of gastrointestinal tract, Nausea, vomiting, diarrhea, metallic taste; may be transient (50%) • Neurologic: Central nervous system finding, Drowsiness, dizziness, Peripheral neuritis (rare) • Ophthalmic: Diplopia (rare), Optic neuritis • Reproductive: Impotence
Pregnancy Category	C

(Micromedex (Database))

四、用藥討論

- (一) 肝炎症狀伴隨噁心、嘔吐、厭食及疲憊，症狀輕微可暫不停藥。AST/ALT 大於正常值 3~5 倍，應採取必要處置，密切觀察。
- (二) 結核藥物引起胃部不適，尤以第二線藥最為嚴重（TBN、PAS 特別容易）。第一線藥物引發之胃部不適通常併用制酸劑、止吐劑或飯後服用，症狀可改善。
- (三) Prothionamide 引起 GI disturbance，但合併使用之 Cravit、Rifampicin 亦都無法排除可能性。
- (四) TB 之用藥不同於其他藥物治療，除非明顯又確定之因果關係（如視力模糊、關節疼痛）最好能停藥後，進行 rechallenge 並逐一 titration。
- (五) 病患用藥記錄中從複方改成單方，又從單方改成複方，若考慮服藥之方便性，會選擇前者，若考慮 MDR relapse 之病人，就應選擇後者，且合併第二線藥物治療。
個案前後歷經六位大夫，用藥選擇有其不同考量，個案管理師或地段護士若能協助選擇合適大夫擇一就診，對病患之照顧或許更能周全。
- (六) Relapse 個案重新開案後痰塗片及培養皆為 Negative，未能進行藥敏試驗。用藥後產生之副作用令病人難以忍受，選擇用藥應更審慎！合適的處方不單只是一門學問，更是一種藝術。

五、結論

1. 案例出現之問題除了 ADR 有待解決，正確使用藥品，避免因 MDR 逐年攀升導致將來無藥可用之窘境，更是值得重視的課題。
2. 照顧病人是醫療人員之職責，照護病人的同時，兼顧自身的安全亦等同重要，MDR 日漸攀升的現況下，院內感控更形重要。
3. 傳染病防治是大家共同的責任，防疫工作需要共同推動，個人多付出一份關心，社會就少一份傷害。

六、參考資料

1. 行政院衛生署疾病管制局結核病資料
2. Bulletin of Taiwan Society of Laboratory Medicine Vol.22 No.2 Jun. 2007.
3. Micromedex (Database)
4. Taipei City Medical Journal Vol.4 No.4 2007.