

新光藥訊

105年8月 第142期

Rifapentine (Priftin®) 在結核病治療上的應用

蔡懷賢 黃美智

一、前言

結核病 (tuberculosis, TB) 是一種由 *Mycobacterium tuberculosis* 菌種所造成的疾病，而且可以藉著空氣來傳播。當感染結核病的患者，打噴嚏或是咳嗽的時候，包含有 *Mycobacterium tuberculosis* 的唾液或是鼻水會散布到空氣中，這時如有另一人吸到的話，就有可能會被感染。但是，並不是每一個人被感染到結核病後都會馬上產生症狀，因此結核病就會有兩種狀況，一種為潛伏結核感染 (latent TB infection)，另一種為活動性肺結核 (active pulmonary TB infection)^[1]。

本期要目

Rifapentine (Priftin®)在結核病治療上的應用
..... 蔡懷賢藥師 P1
使用 Pioglitazone 治療缺血性中風或短暫性腦缺血發
作後的病患..... 李孟珊藥師 P6
潛伏結核的藥物治療選擇..... 陳品豪藥師 P12
多重用藥的問題..... 李彥樺藥師 P17
治療胃食道逆流的藥物可能使血管提早老化.....
..... 陳俐均藥師 P22
新光吳火獅紀念醫院105年6月、7月藥品異動總
覽..... 編輯室 P24
藥物不良反應相關公告..... 編輯室 P26

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

潛伏結核感染者，並沒有傳染性，不會散播結核菌給其他人。患者通常並不會有任何的不適，而且也不會有症狀出現，因此要判別是否為潛伏結核感染，有以下兩種方法可以幫助判別，一為皮膚結核菌素試驗 (Tuberculin test, T.T.)，藉由皮下打入滅毒結核菌後觀察皮膚表面反應，來判斷是否感染，但由於台灣民眾大多有施打卡介苗，容易造成偽陽性反應，造成誤判。因此，可以考慮使用另一種較新的方法，為血液結合丙型干擾素 (interferon gamma release assay, IGRA)，幫助判斷，而台灣疾管署也於民國105年3月1號開始，全面以IGRA作為潛伏結核的診斷工具^[1]。

潛伏結核感染者如果沒有治療的話，大約有5%-10%會在不久的將來變成結核病患者，這些人裡面大約有一半會在受感染的兩年內發病，接著隨時間而遞減。此外，如果患者本身免疫

系統比較低落，像是HIV的患者，發展成結核病的機率遠比一般人高^[8]。

現行的潛伏結核治療，為每天口服 Isoniazid(INH) 300毫克，持續9個月，治癒率可達到九成；但由於服藥時間太長，而且副作用太大的關係，服藥順從性並不高，大約只有六成的患者會完成整個療程^[2]。

因此，從民國105年4月1日開始，疾管署專案進口速克伏(3HP)為另一種選擇，速克伏是由INH 900毫克合併Rifapentine900毫克所組成，每週服用一次，只需服用3個月，因此可以大幅縮短服藥時間，而且搭配都治計畫，可以使治療完成率大幅上升。

二、適應症與作用機轉

1998年美國FDA核可Rifapentine，可以用在合併治療12歲以上患者，因 *Mycobacterium tuberculosis* 所造成的TB；而在2014年的時候，FDA核可Rifapentine與Isoniazid合併使用在2歲以上的高風險TB患者，治療 *Mycobacterium tuberculosis* 引起的潛伏結核感染(latent TB infection)^[6]。

台灣在2016年，疾管署以專案進口的方式，與INH合併使用治療潛伏結核感染(latent TB infection) 的患者。

Rifapentine最主要的機轉是藉著抑制 *Mycobacterium tuberculosis* 的 DNA-dependent RNA polymerase達到治療效果。

三、使用劑量與方法^[5]

1. 活動性肺結核 (Active pulmonary tuberculosis) :

與其他抗結核藥品一起使用六個月。前兩個月為每週服用兩次，每次600毫克，兩個劑量間隔不建議超過72小時；後四個月為每週服用一次，每次600毫克，並與其他抗結核藥品一起使用。

值得注意的是，後四個月的療程裡，一週一次的Rifapentine，並不建議與INH併用來治療感染活動性肺結核的HIV患者，因為有很高機率會因為Rifampin抗藥性菌(Rifampin (RIF) -resistant organisms) 造成治療失敗和復發。

2. 潛伏結核 (Latent TB infection) :

- Rifapentine需要與INH合併使用，每週一次，連續使用12週。
- 成人及大於12歲兒童:Rifapentine (劑量以體重計算，見表一)；INH劑量為15毫克/公斤，最大劑量為900毫克。
- 2-11歲兒童:Rifapentine (劑量以體重計算，見表一)；INH劑量為25毫克/公斤，最大劑量為900毫克。
- 如果患者曾經暴露在對Rifamycin、Isoniazid有抗性的結核菌株(Rifamycin- or - Isoniazid resistant *M. tuberculosis*) 環境中，就不建議使用。

體重	Rifapentine劑量	所需藥錠數
10-14公斤	300毫克	2
14.1-25公斤	450毫克	3
25.1-32公斤	600毫克	4
32.1-50公斤	750毫克	5
>50公斤	900毫克	6

表一、Rifapentine所需劑量

四、特殊族群^{[3] [4] [5]}

- 腎功能不佳:不需調整劑量。
- 肝功能不佳:不需調整劑量，但應小心使用。
- 懷孕婦女:懷孕分級為C。懷孕婦女使用Rifapentine的資料並不多。但曾有研究指出，在懷孕後期幾週使用Rifampin造成產後出血的情形，因此除非病情很嚴重不然不建議使用。CDC則不建議將Rifapentine用在懷孕婦女的治療。
- 哺乳婦女:還不清楚Rifapentine是否會被排到乳汁中。由於Rifapentine可能對胎兒造成影響，因此建議以母親的病情嚴重度來判斷是否停止哺乳或停藥。Rifapentine也可能會將乳汁染成橘色。
- 孩童:12歲以下兒童，使用Rifapentine治療活動性肺結核 (Active pulmonary tuberculosis)，安全性和有效性目前還缺乏足夠資料。但是，如果是與INH使用在治療潛伏結核 (Latent TB infection)，安全性和有效性是與成人類似的。
- 老年患者:由於臨床試驗，並沒有收集到那麼多65歲以上患者，因此無法判定與年輕患者效果有無不同。但是在藥物動力學試驗中，在老人和年輕族群間差異並不大。

五、副作用及注意事項^{[3] [4] [5] [7]}

- 根據UptoDate和Medscape所給的資料副作用有以下:
 >10%：高尿酸血症 (<32%，可能是因合併療法中Pyrazinamide所引起)、膿尿 (11-22%)、血尿 (10-18%)、泌尿道感染 (7-13%)、嗜中性白血球低下 (6-13%)、淋巴球低下 (3-13%)、貧血 (2-11%)。
 <10%：高血壓、頭痛 (≤3%)、搔癢 (≤3%)、皮疹 (3-4%)、瘡瘡 (≤3%)、厭食 (3-4%)、噁心嘔吐 (≤3%)、消化不良 (1-2%)、腹瀉 (≤2%)、血栓 (≤6%)、ALT/AST上升 (2-7%)、關節疼痛 (≤4%)。

2. 使用 Rifapentine 的患者，體液或組織可能變橘紅色，像是皮膚、牙齒、舌頭、尿液、汗液、糞便等等。此外，隱形眼鏡或假牙可能被永久染色。
3. 已知紫質症 (prophyria) 的患者，此類藥品會使症狀加劇，故避免使用。
4. Rifapentine 會抑制賀爾蒙避孕藥的效果，服藥期間建議改用其他避孕法。

六、交互作用^{[5] [7]}

1. 食物交互作用：高脂肪食物會增加 Rifapentine 的 AUC 和血中濃度大約 40-50%。建議與食物一起服用。
2. 藥物交互作用：由於 Rifapentine 會活化 CYP450 3A4 和 2C8/9，因此如與經 CYP 系統代謝的藥物一起使用的話，會加速代謝，造成療效降低。Rifapentine 誘導酶的活性在第一次給藥後 4 天發生，停藥後 14 天會恢復到正常水平。可能與 Rifapentine 產生交互作用的藥品如表二所列：

藥物分類	代表藥物
Antiarrhythmics	Disopyramide, mexiletine, quinidine, tocainide
Antibiotics	Chloramphenicol, clarithromycin, dapsone, doxycycline; Fluoroquinolones (such as ciprofloxacin)
Oral Anticoagulants	Warfarin
Anticonvulsants	Phenytoin
Antimalarials	Quinine
Azole Antifungals	Fluconazole, itraconazole, ketoconazole
Antipsychotics	Haloperidol
Barbiturates	Phenobarbital
Benzodiazepines	Diazepam
Beta-Blockers	Propranolol
Calcium Channel Blockers	Diltiazem, nifedipine, verapamil
Cardiac Glycoside Preparations	Digoxin
Corticosteroids	Prednisone
Fibrates	Clofibrate
Oral Hypoglycemics	Sulfonylureas (e.g., glyburide, glipizide)
Hormonal Contraceptives/ Progestins	Ethinyl estradiol, levonorgestrel
Immunosuppressants	Cyclosporine, tacrolimus
Methylxanthines	Theophylline
Narcotic analgesics	Methadone
Phosphodiesterase-5 Inhibitors	Sildenafil
Thyroid preparations	Levothyroxine
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, nortriptyline

表二、與 Rifapentine 產生交互作用藥品

七、臨床研究^[2]

這是一個隨機、前瞻式、開放性研究，用在治療潛伏結核 (latent TB infection)。比較每週一次Rifapentine (900毫克)加上Isoniazid (900毫克)服用3個月；跟每天服用Isoniazid (300毫克)九個月的差異。本試驗共收納7731位受試者，為期33個月。

在合併治療組的患者 (3986位) 中有7位發展為肺結核 (cumulative rate, 0.19%)；單獨治療組 (3745位) 則有15位 (cumulative rate, 0.43%)，合併治療與單獨治療相比，cumulative rate下降了0.24%。在治療完成率方面，合併治療組與單一治療組分別為

82.1%和69.0% ($P<0.001$)。在不良反應而停藥的比率，合併治療組與單一治療組分別為4.9%和3.7% ($P=0.009$)。在藥物造成的肝毒性，合併治療組與單一治療組分別為0.4%和2.7% ($P<0.001$)。

由研究結果可以得知，兩組的效果是類似的，但是合併治療組完成率比較高；而因為不良反應而停藥的比率，也以合併治療組較高，但在嚴重副作用方面，像肝毒性，則是單一治療組造成的機率比較高。

八、結語

Rifapentine的進口，讓潛伏結核的治療方式又多了一種選擇，由於服藥時間短，故可以大幅升高患者的順從性，而且療效

也與傳統療法相差無幾；不過要特別注意副作用的部分，在使用期間如有不適，應告知醫生。

九、參考資料

1. CDC-The Difference Between Latent TB Infection and TB Disease
2. [NEJM] Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection
3. Medscape-Rifapentine
4. Uptodate-Rifapentine
5. Rifapentine仿單
6. 潛伏結核全都治暨速克伏(3HP)短程治療處方介紹-莊祐中醫師
7. 速克伏處方使用臨床建議
8. 衛生福利部疾病管制署-肺結核