



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

109年3月  
第30卷第3期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>  
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

## Penicillin G Benzathine 針劑 預防蜂窩性組織炎復發

黃聿璿

當皮膚曾有外傷、潰瘍，或本身已有病變(包括牛皮癬、濕疹等疾病)，細菌容易入侵並釋出毒素，造成急性、瀰漫性的皮膚或皮下組織感染，稱為蜂窩性組織炎。常見的病原菌為金黃色葡萄球菌、鏈球菌及大腸桿菌。發生部位多在臉部、頸部及下肢，並經淋巴系統侵犯到週邊結締組織。疾病初期表現為紅、腫、發熱及脹痛，惡化時病灶會產生水泡、水腫、化膿，甚至壞死。藥物治療以抗生素為主，若是輕微的蜂窩性組織炎，可給予經驗性抗生素oxacillin或cefazolin治療。若病人用藥後臨床反應不佳，則須考慮抗藥性問題，改用vancomycin、teicoplanin、linezolid、daptomycin或tigecycline，嚴重者須手術治療。在臺灣，蜂窩性組織炎是社區常見的感染疾病之一，約有7%的病人需要住院治療，在初次感染並完成治療的病人有50%會復發，常見危險因子包括足癬、肥胖、糖尿病與長期水腫等，造成醫療資源極大負擔，因此預防蜂窩性組織炎復發將是臨床上的重要議題。蜂窩性組織炎復發主要由A型鏈球菌和β型溶血性鏈球菌引起，治療用的一線抗生素為penicillin類藥物。而過去研究用於預防蜂窩性組織炎復發的抗生素含phenoxymethylpenicillin (penicillin V)、口服erythromycin以及肌肉注射penicillin G benzathine，2014年美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 指引建議之藥品比較如表。口服預防性

抗生素一般每日需服用1到2次，療程4週到1年以上不等，可能衍生順從性、耐受性與抗藥性等問題，因此臨床上需要更好的預防性療法。Penicillin G benzathine (Bicillin L-A<sup>®</sup>) 是由dibenzylethylene diamine與兩個penicillin G分子產生反應而得，其抗菌原理為抑制細菌細胞壁肽聚醣的生物合成作用，導致細胞壁滲透壓不穩定，進而使細菌死亡。肝腎功能不佳者皆不需調整劑量，給藥方式為肌肉注射，副作用少。目前臨床適應症為對penicillin G benzathine具有感受性之菌株所引起之感染症。

Wang JH等人在1997年發表一篇病例對照研究，從1990年9月至1995年6月期間，因蜂窩性組織炎入院的病人，在結束治療後，評估復發風險並建議接受每月施打penicillin G benzathine 1.2 MIU且為期一年的預防療法，若病人完成一年預防療程歸為實驗組，因故未完成一年預防療程則歸為對照組。研究最終納入115人，實驗組共31人，對照組共84人。主要的誘病因子 (predisposing factors) 包括糖尿病 (20%)、下肢水腫 (13.9%)、靜脈回流受損 (13%) 等，實驗組帶有誘病因子的比例高於控制組 (64.5% vs. 44%)。以發生蜂窩性組織炎復發來評估penicillin G benzathine之有效性：實驗組有4個人復發 (復發人數/組別人數：4/31，12.9%)；對照組則有16人復發 (復發人數/組別人數：16/84，19%)，兩組統計上沒有顯著差異。分析誘病因子的影響，

實驗組中無誘病因子的11位病人，沒有人發生蜂窩性組織炎復發 (0%)；對照組中無誘病因子的47位病人，則有8位病人發生蜂窩性組織炎復發 (17%)。作者進一步探討發現，在有誘病因子的病人中預防結果不顯著的原因可能是penicillin G benzathine劑量不足或給藥間隔太長，導致藥物在血中濃度不足，無法有效預防復發。建議病人若無誘病因子，每月施打penicillin G benzathine 1.2 MIU即可有效預防復發；若有誘病因子，則建議每2週給予1.2 MIU penicillin G benzathine，或是每月給予3.6-4.8 MIU penicillin G benzathine作為預防復發治療。而Chen HM等人在2017年發表一篇世代研究，將從2009年1月到2013年5月，曾經發生蜂窩性組織炎復發，接受每月給予1劑2.4 MIU penicillin G benzathine，至少連續用藥三個月的病人納入研究。最終72人被納入研究，總共追蹤216.2人年，分析penicillin G benzathine的有效性、影響復發的誘病因子，與接受預防治療後蜂窩性組織炎的發生率。比較病人在預防期 (每次藥物注射之4週期間) 與未預防期間蜂窩性組織炎復發的發生率，分別是0.73次/人年與1.25次/人年，顯示每月給予2.4 MIU penicillin G benzathine可以有效預防蜂窩性組織炎復發 (IRR 0.53, 95% CI 0.39-0.72,  $p < 0.001$ )。單變相分析中，發現病人若有足癬 (IRR 1.69, 95% CI 1.14-2.50,  $p=0.008$ ) 或肝硬化 (IRR 1.79, 95% CI 1.05-3.05,  $p=0.034$ ) 等誘病因子，

病人發生蜂窩性組織炎復發的機率較高。本研究結果顯示，帶有誘病因子的病人，每月給予2.4 MIU penicillin G benzathine可顯著降低復發風險，作者探討過去研究結果失敗之原因，可能為藥物劑量不足因而無法達到預防效果，本研究之療程可提供較高的藥物血中濃度，因此能有效預防復發。但因其為回溯性研究，作者認為未來需要更多研究來建立最佳的預防療程。

蜂窩性組織炎是臺灣常見的感染疾病之一，主要症狀為紅、腫、發熱及脹痛，惡化時會產生水泡、化膿，一般使用經驗性抗生素治療，但復發率高，臨床上處置不易。Penicillin G benzathine給藥方式為肌肉注射，且肝腎功能不佳皆無須調整劑量，相當便利，減少病人住院率，降低醫療負擔，可做為預防蜂窩性組織炎復發的治療選擇。雖然2014年的IDSA指引建議每月1.2 MIU penicillin G benzathine可有效預防蜂窩性組織炎復發，但已有文獻顯示這樣的療程可能不適合帶有誘病因子的病人，因此未來仍需更多的研究來確認預防失敗的原因，並建立個人化的劑量頻次來達到最佳的預防療效。

#### 參考資料：

1. Chen HM, Li YL, Liu YM, et al. The experience of intramuscular benzathine penicillin for prophylaxis of recurrent cellulitis: A cohort study. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50:613-8.
2. Wang JH, Liu YC, Cheng DL, et al. Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs. *Clin Infect Dis* 1997;25:685-9.

表、預防蜂窩性組織炎復發藥品

學名	Erythromycin	Penicillin G benzathine
英文商品名	Erymycin <sup>®</sup>	Bicillin L-A <sup>®</sup>
中文商品名	毅力黴素	必希寧
規格含量	250 mg/cap	2.4 MIU/ Syringe
劑量頻次	500 mg qd	1.2 MIU q4w
途徑	PO	IM
療程	4-52週	52週
備註符	可改用azithromycin tab 250 mg qd或clarithromycin tab 500 mg qd	若病人復發風險高，頻次可由q4w提高為q2w

補充：亦可使用phenoxymethylpenicillin (penicillin V) 250 mg PO bid，因此藥國內已停產，故未列於表中。

## 藥物不良反應

## Adverse Drug Reaction

## 疑似Pyrazinamide引起高尿酸血症及肝炎

樊蓉

案例：H女士，83歲，50.6公斤，具氣喘病史，前次出院因診斷肺結核，給予Akurit-4<sup>®</sup> 3# qn。服藥三週後因持續胃口不佳、每日皆有噁心嘔吐等症狀入急診，抽血顯示尿酸(UA=12.4；參考值：2.4~5.7 mg/dL)、alanine aminotransferase(ALT=102；參考值：<33 U/L)、aspartate aminotransferase(AST=118；參考值：<32 U/L)、lipase(149；參考值：13~60 U/L)皆偏高，疑似Akurit-4<sup>®</sup>引起高尿酸血症及肝炎，遂立即停用，另因肺部X光影像顯示雙側浸潤，C-reactive protein(CRP=1.5；參考值：<0.5 mg/dL)，給予廣效性抗生素piperacillin/tazobactam(Tazocin<sup>®</sup>) 4.5 gm q6h。續以逐一嘗試用藥方式(rechallenge)先投予isoniazid(Isoniazid<sup>®</sup>, INH) 100 mg 2# qn，四天後因發燒合併急性呼吸衰竭，併用meropenem(Mepem<sup>®</sup>) 1000 mg q8h，插管轉入加護病房隔離房。待UA(2.1)、ALT(18)和AST(14)皆降為正常值後，給予抗結核藥物INH 100 mg 2.5# qn、ethambutol(E-Butol<sup>®</sup>, EMB) 400 mg 3# qd、streptomycin(Streptomycin<sup>®</sup>, SM) inj 0.75 gm biw及rifampicin(Rifampin<sup>®</sup>, RMP) 450 mg 1# qd依序加回至足量，並改以複方RMP 300 mg/INH 150 mg(Rifinah-300<sup>®</sup>) 2# qdac持續治療中。本例疑似PZA引起高尿酸血症及肝炎，故未再加入PZA治療，Naranjo score評分為5分，屬「可能」案例。

討論：Akurit-4<sup>®</sup>是結合四種第一線抗肺結核藥物之複方，每錠含RMP 150 mg、INH 75 mg、PZA 400 mg和EMB 275 mg的固定

劑量組合，提升結核病治療之服藥便利性和順從性。建議劑量依體重分級：30-37 Kg者每日口服2錠，38-54 Kg者每日3錠，55-70 Kg者每日4錠，≥71 Kg者可考慮投予每日5錠，於餐前1小時或餐後2小時服用。依照國內疾病管制署建議，INH及RMP每日最大劑量分別為500 mg及600 mg。新診斷結核病的病人，應給予第一線藥物INH+RMP+PZA+EMB 2個月，再併用INH+RMP+EMB4個月，且需定期安排追蹤檢查，以評估臨床反應、治療成效及早期發現藥物不良反應。常見導致結核病治療中斷的藥物不良反應為藥物性肝炎(drug-induced liver injury, DILI)、高尿酸血症及皮疹，而其中最常見的罪魁禍首是PZA。PZA是一個強效尿酸(urate)滯留劑，其活性代謝物pyrazinoic acid會和尿酸競爭排除導致高尿酸作用，在常規治療劑量300 mg即可降低尿液中80%的尿酸清除。PZA單用或併用所導致的高尿酸血症發生率為43-100%，嚴重甚至可能出現急性痛風症狀。若病人血清中尿酸濃度在13 mg/dL以下，沒有關節炎的症狀時，通常不需停止PZA使用，只需請病人多喝水，並攝取低普林飲食，但痛風患者須評估是否暫停使用PZA。若已經攝取足夠水份且接受低普林飲食之後仍症狀嚴重、或尿酸仍超過13 mg/dL時，則應停止使用PZA，可考慮給予一般非類固醇止痛藥緩解。

DILI常見症狀有全身倦怠、低燒、食慾不振、噁心嘔吐、右上腹痛、黃疸、無膽色糞或深色尿液，嚴重案例可能出現急性肝衰竭。由於臺灣地區結核病人的年齡層偏高，同時病毒性肝炎盛行，再加上較多的N-acetyltransferase 2的slow acetylator，因此產生肝炎的機會較高。除了PZA外，INH、RMP，甚至二線抗結核藥物fluoroquinolones皆有可能。結核病人在治療前以

及開始治療後的第2、4、8週，應考慮安排血液及生化檢查。治療前肝功能正常，如開始治療後有下列狀況：無肝炎臨床症狀但肝功能超過正常值的五倍者；或有肝炎臨床症狀且肝功能超過正常值的三倍或total bilirubin超過3 mg/dL，則可能為DILI。根據臺灣結核病治療指引，若確定不良反應是由某一特定結核藥物所致，可以直接停止該藥；否則建議停止所有抗結核藥物，待肝功能恢復或下降至正常上限的三倍以下後，再逐一加入抗結核藥物，重新開始治療。逐一加藥時，建議先加INH，後加RMP，因在所有第一線抗結核藥物當中，INH具有最高的早期殺菌力，可以迅速減少病人體內結核分枝桿菌量，改善臨床症狀及降低傳染力。且由於使用的藥物種類往往不足，因此最先使用的藥物，最有可能產生抗藥性，故基於保護RMP，應優先加入INH。逐一加藥的過程中，可以同時使用足夠劑量的EMB。若病人之藥物性肝炎嚴重或合併有黃疸，再重新使用上INH及RMP之後，不建議嘗試加入PZA。若肝炎發生時，臨床判斷必須繼續抗結核藥物治療，考慮加入針劑(SM或kanamycin)治療，根據國內結核病抗藥性監測的資料顯示，新病人和再治病人SM抗藥的

比例分別為8%及13%。原則上當處方中有其他一線藥物時，選擇使用SM。

本案例有氣喘病史，由於診斷肺結核使用第一線肺結核藥物Akurit-4<sup>®</sup> 3# qn治療三週後產生高尿酸血症合併DILI等不良反應入院。因血氧飽和度下降、呼吸喘及發燒等症狀，轉入加護病房給予meropenem (Mepem<sup>®</sup>) 1000 mg q8h治療。待血液生化數值ALT/AST及尿酸降低後，依照治療指引建議，將抗結核藥物INH 100 mg 2.5# qn、EMB 400 mg 3# qd、SM 0.75 gm biw和RMP 450 mg 1# qd等依序加回至足量，再改以複方RMP 300 mg/INH 150 mg (Rifinah-300<sup>®</sup>) 2# qd，減少病人服藥的數量以增加病人規律服藥的機會，並持續追蹤細菌學檢驗、胸部X光檢查。醫療人員應密切監測使用抗結核藥物治療之病人的血液及生化檢查數值，以及早發現肝炎、高尿酸血症及血球減少等不良反應，評估是否需要調整抗結核病藥物，以增加服藥順從性、減少抗藥性來提升肺結核完治率。

#### 參考資料：

1. 衛生福利部疾病管制署，結核病診治指引(第六版)。(2017)
2. Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-induced hyperuricemia. P&T 2014;39:695-715.

### 用藥新警訊

### Medication Watch

## 2020年2月藥物安全警訊

許櫻寶、周千澆

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
02/13	因可能增加罹癌的風險，FDA要求全面回收減重藥lorcaserin (Belviq <sup>®</sup> , Belviq <sup>®</sup> XR)	Lorcaserin (Belviq <sup>®</sup> , Belviq <sup>®</sup> XR) 為血清素5-HT <sub>2C</sub> 受體致效劑，藉由選擇性活化作用於位在腦部下視丘負責控制食慾減退的原嗎啡黑色素皮質神經元上的5-HT <sub>2C</sub> 受體，以增加飽足感並降低食物攝取，適用於成人身體質量指數 (BMI) 過高者於飲食和運動控制後之長期體重輔助管理。美國FDA於2012年核准lorcaserin時，要求進行評估該藥品對心血管疾病風險之安全性臨床試驗，根據此試驗結果，使用lorcaserin者相較於安慰劑有較高的罹癌比例。繼2020年1月14日美國FDA發布警訊提醒使用減重藥lorcaserin可能增加罹癌的風險，2月13日美國FDA提高危險層級，要求全面回收lorcaserin。臺灣食藥署據此警訊於109年2月14日要求廠商停止銷售，建議正在使用該成分藥品之病人應先行停藥，並立即回診與原處方醫師重新討論及規劃減重計畫。本院進用品項為沛麗婷膜衣錠10毫克 (Belviq <sup>®</sup> FC tab 10 mg)。