



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

109 年 1 月第 178 期

本期專題

1. Ceftazidime-avibactam (Zavicefta[®]，贊飛得注射劑)
2. 鴉片類止痛劑使用注意事項

Ceftazidime-avibactam (Zavicefta[®]，贊飛得注射劑)

撰稿：郭姵伶藥師；校稿：方喬玲主任

壹、前言

隨著抗生素被廣泛使用來治療細菌感染，多重抗藥性也跟著隨之出現，這些抗藥性細菌使得醫療照護系統面臨極大的挑戰。舉例來說，腹腔內感染 (intra-abdominal infections) 是一種由多種細菌所引起的感染，通常是由於胃腸道破裂或是發炎而引起，少部分則來自於泌尿生殖道。腹腔內感染如未妥善加以治療，可能會造成腹腔內膿腫 (intra-abdominal abscess) 或是腹膜炎 (peritonitis)。腹腔內感染常見菌種可分為厭氧和需氧菌，常見的厭氧菌如類桿菌 (*Bacteroides species*)、鬆脆桿菌 (*Bacteroides fragilis*)、梭菌 (*Clostridium species*)、消化鏈球菌 (*Peptostreptococcus*)、梭桿菌屬 (*Fusobacterium*) 和 *Miscellaneous*；需氧菌如大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、克雷伯氏肺炎菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、腸球菌 (*Enterococcus*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 和其他革蘭氏陽性球菌 (gram-positive cocci)。治療方面，除了外科手術或引流之外，也會給予經驗性抗生素：ertapenem、piperacillin-tazobactam，或是使用第二代以上頭孢類抗生素 cefuroxime、ceftriaxone、cefuroxime、ceftriaxone、cefotaxime，或 quinolone 搭配 metronidazole 使用¹。由於頭孢菌素類抗生素種類繁多，以下內容針對第三代頭孢類抗生素與新一代 β -內醯胺酶抑制劑：Ceftazidime-avibactam (Zavicefta[®]) 作概略介紹。

貳、機轉和適應症

Ceftazidime 屬於 Beta-lactam 類抗生素，可抑制細菌細胞壁中肽聚醣合成的最終步驟，進而影響細胞壁的合成，但容易被細菌的 Beta-lactamase 分解。Avibactam 為新一代的 β -內醯胺酶抑制劑 (β -lactamase inhibitor)，可以抑制 Ambler class A 酵素、class C 酵素、部份 class D 酵素，包含 extended-spectrum β -lactamase (ESBLs)、(Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs))，藉此避免 ceftazidime 被水解^{2,3}。

美國 FDA 於 2015 年核可本藥上市³，臺灣的衛生福利部食品藥物管理署則於 2018 年核准，適用於治療成人對 Zavicefta[®] 具感受性的革蘭氏陰性微生物 (susceptible gram-negative microorganisms) 所引起的感染：複雜性腹腔內感染 (complicated intra-abdominal infection, cIAI)、複雜性泌尿道感染 (complicated urinary tract infection, cUTI)、包括腎盂腎炎 (pyelonephritis)，院內感染型肺炎 (Hospital-acquired pneumonia, HAP) 則包括呼吸器相關肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP)⁴。

Zavicefta[®] 在複雜性感染中的常見劑量為 2g/0.5 g，使用頻率為每 8 小時一次，治療時間長短須依感染類型不同而調整 (表 1)。此外，本藥品在肝功能不全者，無須調整劑量；CrCL ≤ 50 mL/min 的病人，需依照腎功能損傷程度調降劑量 (表 2)²。

表 1、Zavicefta[®] 之用法用量 (CrCL ≥ 50 mL/min)²

感染類型	Ceftazidime/Avibactam 劑量	頻次*	治療週期
cIAI [#]	2g/0.5 g	q8h	5-14 天
cUTI (pyelonephritis)	2g/0.5 g	q8h	5-14 天
HAP (VAP)	2g/0.5 g	q8h	7-14 天

*輸注時間均為 2 小時

[#]應與 metronidazole 併用

表 2、Zavicefta[®] 腎功能不全之劑量調整方式 (CrCL ≤ 50 mL/min)²

CrCL (mL/min)	Ceftazidime/Avibactam 劑量	頻次	輸注時間
31-50	1g / 0.25 g	q8h	2 小時
16-30	0.75g / 0.1875 g	q12h	2 小時
6-15	0.75g / 0.1875 g	q24h	2 小時
ESRD, 包含血液透析	0.75g / 0.1875 g	q48h	2 小時

參、藥物動力學^{2,5}

注射投予的 Ceftazidime-avibactam (Zavicefta[®]) 在成人每八小時輸注多次投予後，藥物的穩定狀態分布體積為 17L 和 22L，蛋白質結合率分別約為 10% 和 8%。投與 Ceftazidime 24 小時內，有將近 80~90% 以原型由腎臟排泄於尿中，因此在尿中有相當高的濃度；Avibactam 則不代謝，97% 排泄於尿中。腎功能受損患者的半衰期延長；在輕，中或重度腎功能不全的患者中，avibactam 的 AUC 分別增加 2.6 倍、3.8 倍和 7 倍。Ceftazidime 會快速通過胎盤且會分泌到乳汁中。

肆、交互作用^{2,5}

在體外試驗中，avibactam 在一般臨床使用濃度範圍之下，未出現顯著抑制細胞色素 P450 酵素之作用。Ceftazidime-avibactam (Zavicefta®) 也未出現誘導細胞色素 P450 之作用，或是抑制腎臟/肝臟運輸蛋白。故透過以上機轉產生藥物交互作用的機會很低。但因藥物交互作用複雜，以下舉例臨床較可能會遇到影響本藥代謝的藥品：

- 一. 提高腎毒性風險：Aminoglycosides 和第三代 Cephalosporins 併用可能會增強 Aminoglycosides 的腎毒性作用。
- 二. 影響在腸道菌群中合成維生素 K：可能增強維生素 K 拮抗劑（如：warfarin）的抗凝血作用。
- 三. 減少排除：Probenecid 可能會減低 avibactam 排除，因而增加 avibactam 的血清濃度。
- 四. 拮抗作用：Chloramphenicol 可能會減低 ceftazidime 藥效。

伍、不良反應^{2,5}

因本藥品很容易造成 coomb's 試驗結果呈現陽性反應，使病人的溶血原因難以區辨，故使用 Ceftazidime/Avibactam 治療時，或之後發生溶血性貧血相關反應時，應檢查可能的原因。常見副作用包含注射部位靜脈炎（兒童和青少年：>3%；成人：<1%）、皮疹（兒童和青少年：>3%；成人：<1%）、瘙癢（2%）。另外腸胃道方面有嘔吐（>3%）、腹瀉（≥3%）、噁心（3%）、便秘（2%）、上腹痛（1%）。在注意事項方面，由於 Zavicefta 每支含有鈉 148 g，對於限鈉飲食病人應加以考慮。另外 ceftazidime 的血清濃度會因透析（血液、腹膜）降低。

Ceftazidime 過量會導致神經方面的後遺症，包括腦病變抽搐和昏迷²。因 Ceftazidime/Avibactam 由腎代謝，故併用其他腎毒性，如胺醣類或強效利尿劑 furosemide 須注意可能對腎功能產生不良影響。

陸、結論

雖然 Ceftazidime-avibactam (Zavicefta®) 對部分特定加護病房抗藥性菌種，如 *Acinetobacter* 及 *Stenotrophomonas* 顯示無效，但對於多重抗藥性之 *ESBL KP* (*ESBL-producing Klebsiella pneumoniae*)、*ESBL E. Coli*、*MDR PA* (*multidrug resistant P. aeruginosa*)、*XDR PA* (*extensively drug-resistant P. aeruginosa*) 都具有足夠的敏感性^{6,7}，因此新一代抗生素 Ceftazidime/Avibactam 對於治療抗藥性細菌的廣效抗生素提供了另一種選擇，期能為病人帶來更好的治療。

柒、參考文獻

1. UpToDate: Antimicrobial approach to intra-abdominal infections in adults. Available at <https://autorpa.tpech.gov.tw:2340/contents/antimicrobial-approach-to-intra-abdominal-infections->

[in-adults?search=intraabdominal%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#) Accessed 11/2019.

2. 藥品仿單(中文)：Available at [http://www.pfizer.com.tw/upload/product/00000424/Description1/Zavicefta_leaflet\(SPC_20170719-5\)-20191017s.pdf](http://www.pfizer.com.tw/upload/product/00000424/Description1/Zavicefta_leaflet(SPC_20170719-5)-20191017s.pdf) Accessed 11/2019.
3. 王永志、郭書辰。抗格蘭氏陰性菌之抗生素新藥簡介，感染控制雜誌。2018; 28(2): 88-96。
4. 藥品許可證：Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027705> Accessed 11/2019.
5. UpToDate: Ceftazidime and avibactam: Drug information https://www.uptodate.com/contents/ceftazidime-and-avibactam-drug-information?search=ceftazidime%2Favibactam&source=panel_search_result&selectedTitle=1~12&usage_type=panel&kp_t ab=drug_general&display_rank=1#F53125213 Accessed 11/2019.
6. Sherry N, Howden B. Emerging Gram negative resistance to last-line antimicrobial agents fosfomycin, colistin and ceftazidime-avibactam- epidemiology, laboratory detection and treatment implications. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(4):289-306.
7. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. Drugs. 2018; 78(6): 675-692.

鴉片類止痛劑的使用注意事項

撰稿：高業明藥師；校稿：吳淑娟主任

壹、背景

鴉片類藥物，例如：oxycodone、hydrocodone 和 morphine 等，雖是強力止痛藥，但也有嚴重的潛在風險¹。依美國疾病管制與預防中心統計，美國從 1999 年到 2017 年，因為藥物過量致死的人數超過 702,000 人；2017 年因為藥物過量致死人數達到 70,237 人，其中 47,600 人與鴉片類藥物（包含醫師處方及非法使用）有關，比例高達 67.8%，較 2016 年增加了 45.2%²。FDA 在 2018 年的健康促進策略中提到³，由於有許多病人被不適當的處方鴉片類藥物，而鴉片類藥物通常都是長期使用，因而提高了成癮（addiction）的風險，因此醫療及研究人員應該要致力於以下幾項確保病人安全的工作，期能減少可預防的鴉片類藥物接觸機會，預防新的成癮發生，減緩日漸嚴重的藥物濫用危害。

- 一、確保處方鴉片類藥物的適應症、劑量、治療天數均符合規範。
- 二、研發較不會導致成癮的疼痛治療新藥，或改進原有藥品的劑型。
- 三、讓民眾了解成癮是一種疾病，破除藥物成癮的汙名化，以推行成癮藥物輔助治療（medication assisted treatment for addiction），並輔以行為治療、諮商治療。

貳、Opioid 的止痛機轉和副作用⁴

人體有 μ (mu)、 κ (kappa)、 δ (delta) 三種鴉片類受體存在於中樞神經系統。具強效止痛效果的鴉片類止痛劑多半為 μ 受體完全致效劑，臨床上作為癌症中重度疼痛控制的首選。常見的副作用有便秘（不會因耐受性而減少）、噁心嘔吐（初期常見）、鎮靜、呼吸抑制（致死主因）、欣快感和生理依賴（成癮）。

鴉片類藥物依照與受體結合後的反應（表 1），分成完全致效劑及同時有抑制作用的部分致效劑：

表 1、致效性質或抑制性質的鴉片類藥物⁴

Opioid type	Medications	Note
Pure agonist	Codeine, morphine, hydromorphone, fentanyl, oxycodone, methadone, meperidine	1. Mainstay of therapy for moderate to severe cancer pain. 2. No ceiling effect for analgesia. 3. Meperidine are not preferred due to toxic metabolites.
Mix agonist-antagonists	Buprenorphine, nalbuphine	1. Partial agonist (low intrinsic efficacy). 2. Most of drugs have ceiling effect for analgesia.

參、強效鴉片類止痛劑的廣泛使用

1986年，WHO 針對疼痛控制藥物訂出「三階段處理原則 (3-step analgesic ladder)」(圖 1)⁵，意即依照病患的疼痛程度 (NRS/FPS 1~10 分)，分為三階段並分別給予不同強度藥物。同時提出「3B」用藥原則，非侵入性途徑 (by non-invasive route)、按時給藥 (by the clock)、遵循階梯給藥 (by the ladder)。

三階段處理原則，分別為輕度疼痛的病人，使用 step 1 非鴉片類藥物 (non-opioids) 治療；中度疼痛病人，以 step 2 的弱效鴉片類藥物 (weak opioids) 搭配 (non-opioids) 藥物治療；重度疼痛的病人，則使用 step 3 的強效鴉片類藥物 (strong opioids) 搭配 (non-opioids) 藥物治療⁵。

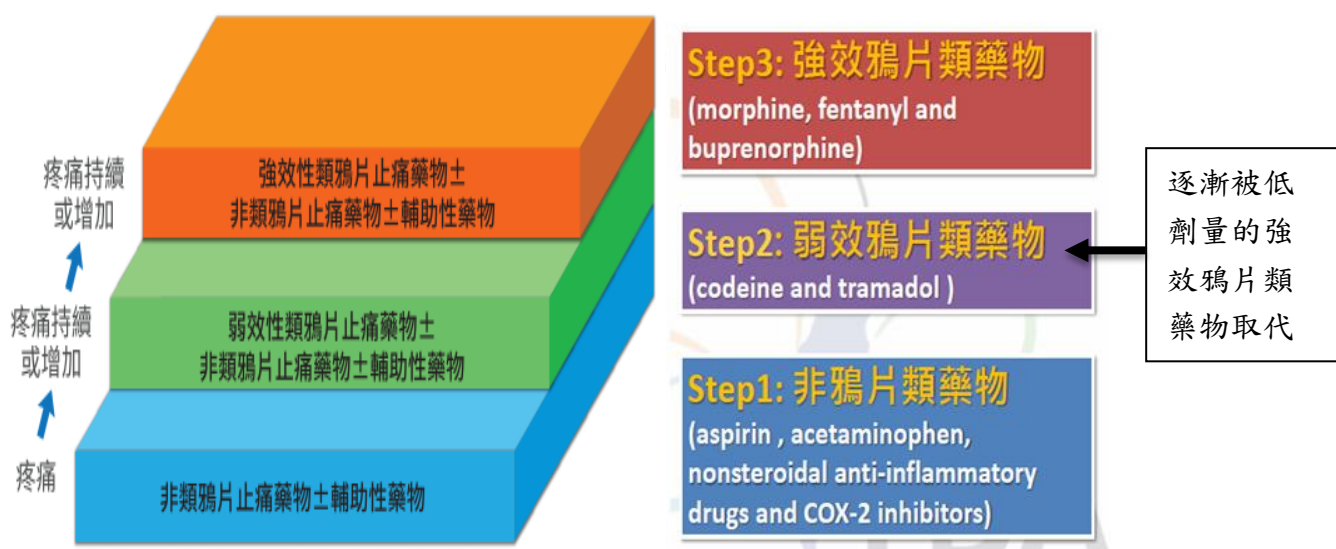


圖 1、3 階段疼痛處理原則與使用藥物⁵

然而，隨著治療技術和藥物的進步，新的疼痛控制藥物觀念是將低劑量的強效鴉片類藥物加入 step 2 的藥物選擇中。許多臨床證據顯示，以往僅以弱效鴉片類藥物搭配非鴉片類藥物控制成效往往不如預期⁵。根據國家衛生研究院癌症疼痛處理指引⁶，初次使用鴉片類藥物，應以短效藥物(如:morphine、oxycodone)為優先選擇，以達有效且快速緩解疼痛(NRS/FPS<3)的目的；並依照患者疼痛程度，在 24-72 小時內積極調整劑量至有效控制疼痛後，轉換為長效劑型或緩釋型，以提升病人用藥的順從性。

以口服嗎啡為例，常用的起始劑量為立即釋放型口服嗎啡 5-15mg q4h，多次給藥後 12~15hr 內可達到穩定血中濃度，因此於給藥後 24 小時即應依患者的需要調整藥物劑量，劑量的增幅為每日總劑量的 25~50%，當病人的疼痛獲得足夠的控制後，依照每日總劑量，1:1 轉換為緩釋型嗎啡⁶，例如：morphine 10mg 1# q4h 可轉換為 MXL 60mg 1# QD。除了按時服用長效型鴉片類藥物外，也建議應搭配每日總劑量 1/6 的短效/速效型鴉片類藥物，以緩解突發性疼痛⁶，例如：MXL 60mg 1# QD+ morphine 10mg 1# PRN。以下列舉長、短效非注射鴉片類製劑的商品名、給藥間隔和劑量轉換率 (表 2)^{4,5,10,11,12}。

表 2、長、短效非注射鴉片類製劑^{4,5,10,11,12}

Immediate-release preparation		
Drug name	Starting dose for opioid-naïve adult	Equianalgesic dose ratio (morphine/alternative drug)
Morphine [15mg] tab /硫酸嗎啡錠	10 to 30 mg orally every 4 hours as needed	1:1
Oxynorm(Oxycodone) [5mg] IR cap/ 奧諾美速效膠囊	5 to 10 mg mg orally every 4 to 6 hours as needed	1:0.5
Extended-release opioid preparations		
Drug name	Usual dosing interval	Equianalgesic dose ratio (morphine/alternative drug)
Oxycontin(Oxycodone) CR tab/ 疼始康定持續藥效錠	12 hours	1:0.67
Jurnista(Hydromorphone) [8mg] OROS tab/ 釋通緩釋錠	24 hours	1:0.2
Fentanyl(Durogesic) [12、25、75mcg/h] transdermal patch/ 吩坦尼(多瑞喜)穿皮貼片	72 hours	1:0.42(mcg/h)

肆、鴉片類藥物的戒癮治療⁷

目前台灣核准用於鴉片類藥物戒癮的藥物，有 μ 受體的完全致效劑 methadone、部分致效劑 buprenorphine 和完全抑制劑的 naloxone。

Methadone (美沙冬) 最早開始用於戒癮治療的藥物，臨床上僅用於海洛因的替代治療，具止痛和鎮靜作用，應避免與鎮靜藥物併用。本藥的平均半衰期長達 24~36 小時，經由 CYP3A4 代謝，容易蓄積劑量，每天服用一次即可。初始劑量為 20~30mg，維持劑量為 80~120mg，肝功能不佳應從低劑量開始；初次給藥後的十天容易有中毒反應，須謹慎觀察。Methadone 同樣具有呼吸抑制毒性，但欣快感少，戒斷症狀較海洛因和緩。戒癮者必須耐心的規律服藥，可用於懷孕婦女。

Buprenorphine 具中強度止痛作用，它的 μ 受體結合性較其他全致效劑高，但僅為部分致效劑，所以它產生的欣快感和呼吸抑制有天花板效應。本藥毒性較 methadone 小，但同樣需要避免併用鎮靜藥物。目前台灣核准用於戒癮的有舌下錠 Subutex (單方) 及 Suboxone (複方)。雖然複方含有 naloxone，但舌下給予 naloxone 的生體可用率 <10%，因此不會抑制 buprenorphine 的作用而造成戒斷症狀；反之若注射給予，naloxone 的生體可用率會大幅提升，加速成癮者出現戒斷現象，因此複方的治療效果與單方接近，但減低了被注射濫用的可能性。初始劑量為 2~4mg，含有 buprenorphine 的維持劑量為 4~16mg。

伍、藥師扮演的角色

藥師是鴉片類止痛劑需求者的醫療照護專業人員，同時扮演管理藥品和評估臨床療效的

角色。

一、依照現行法規管理和調劑鴉片類止痛劑^{8,9,10}：

1. 1~3 級管制藥品應設專櫃、加鎖儲藏。
2. 1~3 級管制藥品調劑後逐筆登記於簿冊，處方上須有開立醫師和領受人簽章，處方須保存五年。
3. 每次處方口服藥/舌下劑以 14 日為限、貼片劑以 15 日為限。
4. 過期的藥品須依規定通報並銷毀。
5. 確實回收病人手上不用或過期的藥品並銷毀。
6. 回收病人已使用過的貼片劑和使用紀錄表。

二、按照癌症病患疼痛控制指引^{4,5,6}，評估鴉片類止痛劑的處方合理性：

1. 依循「3B」用藥原則給藥：非侵入性途徑、按時給藥、遵循階梯給藥。
2. 同時考量新式三階段疼痛控制。
3. 初次治療患者，以短效藥物（如：morphine、oxycodone）為優先選擇。
4. 除了按時服用長效型鴉片類藥物外，搭配短效/速效型鴉片類藥物以緩解突發性疼痛。
5. 藥物劑量轉換以 morphine 效價比為基準（表 3）。

表 3、鴉片類止痛劑的劑量轉換比例⁴

Drug name	Approximate equianalgesic dose ratio
Codeine	1:7
Hydrocodone	1:1
Hydromorphone	1:0.25
Morphine	1:1 (reference standard)
Oxycondone	1:0.67
Oxymorphone	1:0.33
Tramadol	1:10
Fentanyl transdermal patch (mcg/h)	1:0.42

註：1.此表不可套用於注射的藥物間劑量轉換

2.此表提供為約略的轉換率，建議轉換前仍需參照仿單建議

陸、結論

鴉片，曾與成癮和毒品等字畫上等號，令人聞之色變，但它良好的止痛功效，是一般藥物所不及的。隨著醫療技術進步，如今鴉片已是維持中重度疼痛病人生活品質的利器。雖然不希望有一天自己或身邊的人會需要它，但身為醫療人員，必須正確的認識鴉片類止痛劑並且懂得如何管理和妥善的應用，期望鴉片類止痛劑的使用能夠提升病患福祉，同時防範鴉片類止痛劑成癮導致的社會危害。

柒、參考文獻

1. FDA Drug Safety Communication: Opioid medications. Available at <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-medications> Accessed 12/2019.
2. CDC: Opioid Overdose. Available at <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/statedeaths.html> Accessed 12/2019.
3. Healthy innovation, safer families: FDA'S 2018 strategic policy roadmap. Available at <https://www.fda.gov/media/110587/download> Accessed 12/2019.
4. Uptodate: Use of opioids in the management of chronic non-cancer pain. Available at https://www.uptodate.com/contents/use-of-opioids-in-the-management-of-chronic-non-cancer-pain?search=use-of-opioids-in-the-management-of-chronic-non-cancer%20pain&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed 12/2019.
5. 台灣癌症安寧緩和醫學會：癌症疼痛之藥物治療指引。 Available at https://www.wecare.org.tw/?page_id=6658 Accessed 12/2019.
6. 國家衛生研究院：癌症疼痛處理指引。 Available at http://english.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog/pain.pdf Accessed 12/2019.
7. 衛福部心理及口腔健康司：鴉片類物質成癮替代治療臨床指引與作業基準。 Available at <https://dep.mohw.gov.tw/DOMHAOH/cp-4097-43565-107.html> Accessed 12/2019.
8. TFDA：管制藥品管理使用手冊。 Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=2382> Accessed 12/2019.
9. TFDA：末期病人居家治療使用成癮性麻醉藥品管理注意事項。 Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/lawContent.aspx?cid=183&id=3085> Accessed 12/2019.
10. 衛福部:西藥仿單查詢-疼始康定 10 毫克持續藥效錠。 Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52026432> Accessed 12/2019.
11. 衛福部:西藥仿單查詢-奧諾美 5 毫克速效膠囊。 Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52026421> Accessed 12/2019.
12. 衛福部:西藥仿單查詢-釋通緩釋錠 8 毫克。 Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02026037> Accessed 12/2019.