



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：王智弘

主編：黎孝韻

總編輯：鮑俊蓓

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 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

114 年 12 月第 230 期

本期專題

1. 新藥介紹：dinalbuphine (Naldebain®)
2. Polymyxin B 的臨床復興
3. 藥物安全資訊：valproate 造成孩童神經發育障礙及出生體重偏低相關風險資訊

新藥介紹：dinalbuphine (Naldebain®)

撰稿：許展魁藥師；校稿：張怡婷總藥師

壹、前言

疼痛控制一直是臨床醫療中的核心課題之一，特別是術後的急性疼痛管理上更是如此。根據美國全國性調查顯示，超過 80% 接受手術的病人抱怨術後疼痛控制不足，且術後急性疼痛控制不良不僅會影響病人參與復健活動的能力、延長住院時間，更會增加術後併發症發生率和死亡率¹。目前術後急性疼痛治療主要以鴉片類藥品為主，又可分為傳統與新型鴉片類藥物。傳統鴉片類如嗎啡 (morphine)、吩坦尼 (fentanyl) 等，因具有強效鎮痛作用，常用於治療手術麻醉、癌症末期病人、重度疼痛、慢性頑固性疼痛，但因具有成癮風險及鴉片類相關不良事件，如噁心、嘔吐、便秘、搔癢、鎮靜等，最嚴重的是呼吸抑制，可能導致生命危險，使用時需更加謹慎²。

貳、機轉與適應症

新型鴉片類，如 nalbuphine 為半合成鴉片類藥品，兼具 κ 受體致效 (kappa receptor agonist) 與部分 μ 受體拮抗 (mu receptor antagonist) 作用之止痛劑，其 κ 受體致效作用能有效緩解中度至重度疼痛，而部分 μ 受體拮抗作用則能減少呼吸抑制與搔癢等副作用發生。多項研究比較了 nalbuphine 與 morphine 的安全性和有效性，根據 Zeng 等人發表的一篇統合

分析研究，比較了 15 個試驗中 820 名使用 nalbuphine 與 morphine 的病人，發現 morphine 和 nalbuphine 的鎮痛效果相當，但在安全性方面，nalbuphine 搔癢和呼吸抑制的發生率較低，顯示出 nalbuphine 在術後急性疼痛治療及產科鎮痛提供了更好的選擇^{1,3,4}。

然而，因 nalbuphine 藥效持續時間較短，通常僅維持 3 至 6 小時，需要反覆給藥以維持鎮痛效果。為克服此限制，後續研發出以油性基劑製劑形式的長效型 dinalbuphine (Naldebain®)，肌肉注射給藥後可在體內緩慢釋放藥效，提供長達七天的持續性鎮痛效果。根據回顧性研究評估，於接受上肢創傷手術的病人中，以單次長效型 dinalbuphine 注射加上使用 parecoxib、acetaminophen、celecoxib 的多模式鎮痛組合 (multimodal analgesia regimen)，能顯著降低術後爆發性疼痛使用嗎啡或吩坦尼需求。在另一項開胸手術 (thoracotomy) 試驗中，發現透過靜脈注射 nalbuphine 可以減輕脊髓腔內嗎啡 (intrathecal morphine) 所引起的呼吸抑制作用，研究中也發現雖然 nalbuphine 仍有可能造成呼吸抑制，但也有拮抗其他鴉片類藥品的呼吸抑制作用並增強這些藥品的鎮痛作用的效果²。

長效型 dinalbuphine 為一個合成的 nalbuphine 前驅藥，劑型為無菌油性基劑溶液延長釋放注射劑，以肌肉注射，給藥後逐漸由溶液中釋出，經吸收後被酯解酶迅速水解為 nalbuphine⁴。

Nalbuphine 同時具備 κ 受體致效與部分 μ 受體拮抗的雙重作用機制。當藥物與 κ 受體結合時，能有效產生鎮痛反應，其對 μ 的拮抗作用則可減少典型 μ 致效劑 (如嗎啡、吩坦尼) 所造成的呼吸抑制、搔癢及成癮風險¹。

本藥適應症為「以預先給藥的方式緩解預期手術後發生之中、重度急性疼痛」。注射後約需 12 至 24 小時才能達到有效的血中濃度，因此不適用於需要立即緩解疼痛的緊急狀況⁴。

參、用法用量與注意事項

建議劑量為單次肌肉注射 150mg。嚴禁用於靜脈注射。給藥時不需依據病人的體重或身體表面積 (body surface area, BSA) 進行劑量調整⁴。

特殊族群使用建議：

長效型 dinalbuphine 在不同族群的使用上有特定的考量事項。對於腎功能不全的患者，使用本藥品時不需要進行劑量調整。然而，由於此藥代謝後的產物主要在肝臟進行代謝，肝功能不全的患者在使用時應特別謹慎小心⁴。

老年患者群體使用本藥品同樣不需要特別調整劑量，但兒童族群的部分，由於本藥品對兒童的安全性及療效尚未被確立，因此使用上仍有其限制⁴。

關於懷孕期間的使用，雖然動物實驗中並未顯示本藥品具有致畸胎性，但目前仍缺乏完整的人體研究數據。因此，只有在評估臨床效益確實大於潛在風險的情況下，才建議懷孕婦女使用本藥品。特別需要注意的是，在分娩期間使用本藥品時，由於藥物體內代謝後的產物會通過胎盤，可能對胎兒及新生兒造成心跳減緩、呼吸抑制等不良影響，醫療人員必須特別小心使用並進行密切監測⁴。

哺乳期婦女使用本藥品時，雖然僅有極少量的藥物會分泌至乳汁中，但基於安全考量，仍建議哺乳婦女在使用時保持謹慎⁴。

此外，值得注意的是，本品為固定劑量、單次使用的藥品設計，目前尚無重複給藥的

相關臨床研究資料可供參考，使用時應遵循單次給藥的原則⁴。

此藥使用禁忌包括對長效型 dinalbuphine 的成分 nalbuphin 有過敏；有出現嚴重呼吸抑制；在無法確實監測病人身體狀況或缺乏復甦設備的情況下所發生的急性或嚴重支氣管氣喘；胃腸道阻塞（包括確認或疑似的麻痺性腸阻塞）等患者皆不可使用⁵。

肆、藥物動力學

長效型 dinalbuphine 經肌肉注射給予 150mg 劑量後，會在體內被迅速水解為具有活性的 nalbuphine。此藥物的吸收過程相對緩慢但穩定，約需 64.0 ± 9.3 小時才能達到血中最高濃度的時間（time to reach maximum plasma concentration, T_{max} ），此時的血中最高濃度（maximum concentration, C_{max} ）約為 15.4 ± 6.4 ng/mL。這種延長釋放的特性使得藥物能夠維持較長時間的治療效果。

在分佈方面，給藥後的平均擬似分佈體積（mean apparent volume of distribution）約為 $10,628 \pm 4403$ L，顯示藥物在體內有廣泛的組織分佈。體外試驗結果顯示，dinalbuphine sebacate 在人體血漿中的蛋白結合率約為 90%，值得特別注意的是，nalbuphine 會迅速通過胎盤屏障，這對於懷孕婦女的使用安全具有重要的臨床意義。

藥物的代謝過程分為兩個階段，dinalbuphine sebacate 在體內約 30 分鐘內就會先被酯解酶快速代謝為 nalbuphine。接著再經過肝臟的細胞色素 P450 酵素系統以及第二相代謝酵素 UGTs（uridynyl diphosphate glucuronosyltransferases）的作用，進一步代謝為葡萄糖醛酸代謝物。這種代謝途徑決定了藥物在體內的清除方式。

Nalbuphine 最終主要經由腎臟排泄出體外。長效型 dinalbuphine 的半衰期約為 83.2 ± 46.4 小時，這種長半衰期的特性支持其作為長效製劑的臨床應用。藥物的平均清除率為 100 ± 11 L/h，而在尿液中僅有少於 4% 的 nalbuphine 以原型藥物的形式被回收。

伍、交互作用

長效型 dinalbuphine 尚未執行與其他藥品合併使用的相關性研究，以下內容為 dinalbuphine 於體內代謝之產物 nalbuphine 的資料⁴。

不得一起併用的藥物包含血清素藥物（serotonergic drugs），如單胺氧化酶抑制劑（monoamine oxidase inhibitors, MAOIs）、選擇性血清素回收抑制劑（selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs）、血清素-正腎上腺素回收抑制劑（serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs）、三環類抗憂鬱劑（tricyclic antidepressants）等。併用可能大幅增加發生血清素症候群（serotonin syndrome）的風險^{2,4}。

其他交互作用藥品包含鴉片類拮抗劑（opioid antagonists），如 naltrexone、samidorphan。併用會降低此藥品的止痛效果，並可能誘導出鴉片類藥品的戒斷症狀^{4,5}。中樞神經系統抑制劑（CNS depressants），如 benzodiazepines、phenothiazines、鎮靜安眠藥、全身麻醉劑、其他精神安定劑及酒精等藥物併用時，會產生加乘的抑制效果。併用時可能導致深度鎮靜、顯著的呼吸抑制、昏迷甚至死亡，為臨床上須特別注意的交互作用^{4,5}。

另外需注意，由於 nalbuphine 對 μ -鴉片類受體具有部分拮抗作用，因此對於長期使用純 μ -作用劑（如 morphine、fentanyl）並已產生生理依賴性的病人，投予此藥可能會減弱其鎮痛效果，甚至誘發戒斷症狀⁵。

陸、不良反應

常見不良反應：根據臨床試驗數據，最常見的不良反應包括噁心（51.4%）、發熱（37.6%）、疼痛及紅腫等注射部位反應（27.5%）、頭暈（16.5%）、嘔吐（10.9%）及便秘（11.9%）⁴。其他較常見的副作用還包括鎮靜、出汗、口乾及頭痛。大部分注射部位的局部反應為輕至中度，通常在給藥後 7 至 12 天可自行緩解^{4,5}。

嚴重不良反應包括呼吸抑制（respiratory depression），與其他鴉片類藥物相似，長效型 dinalbuphine 可能引起具生命威脅的呼吸抑制。且在老年、體弱或併有慢性肺部疾病的病人，以及與其他中樞神經抑制劑併用時風險會顯著升高。應密切監測病人的呼吸狀況，尤其是在開始治療後的 24 至 72 小時^{4,5}。使用長效型 dinalbuphine 或其代謝物 nalbuphine 後曾有過敏或類過敏反應的案例報告。若發生過敏反應，需立即進行適當的支持性醫療處置⁴。

使用長效型 dinalbuphine 或其代謝物 nalbuphine 可能降低病人的注意力與反應速度，對於需操作大型機械、長途駕駛或執行其他高風險工作的病人，應予以警示並建議暫時避免此類活動⁴。

柒、臨床試驗

長效型 dinalbuphine 於 2012 至 2014 年在臺灣進行臨床試驗，透過多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行分組的方式了解該藥的療效與安全性。試驗共招募了 221 名預計接受痔瘡切除術的成年病人，隨機分為長效型 dinalbuphine（n=109）與安慰劑組（n=112）兩組。主要療效終點是手術後 0 至 48 小時的疼痛指數分數（visual analogue scale score, VAS score）的曲線下面積（area under curve, AUC）作為評估標準，於術前 12-36 小時前給予單次肌肉注射 150mg 的長效型 dinalbuphine 和安慰劑，並允許術後使用自控式靜脈注射（patient controlled analgesia, PCA）的 ketorolac 作為救援藥物。

試驗結果顯示，長效型 dinalbuphine 組在術後 48 小時內（VAS AUC: 209.93 vs. 253.53, p=0.0052）及術後 7 天內（VAS AUC: 630.79 vs. 749.94, p=0.0077）的疼痛指數均顯著低於安慰劑組。且使用救援藥品的劑量也比安慰劑組低同時延後了使用救援藥品的時間，整體的不良反應以輕度為主，最常見為紅腫（27.5%）及發熱（16.5%）等注射部位反應，眩暈（6.4%）、噁心（1.8%）、嘔吐（2.8%）；搔癢與呼吸抑制發生率在本研究為 0%⁶。

於 2017-2019 年，另一篇發表的試驗是以前瞻性、開放式且隨機對照的平均分組方式，比較術前一天肌肉注射單次劑量長效型 dinalbuphine 和術後兩天內使用自控式靜脈注射 fentanyl 控制疼痛的方式，比較手術後 0 至 48 小時的疼痛指數分數的曲線下面積，及手術六天後的疼痛指數分數的曲線下面積差異。試驗共納入 110 位接受腹腔鏡手術的病人，試驗結果顯示長效型 dinalbuphine 組在術後 48 小時內（VAS AUC: 118.6 vs. 176.1, p<0.001）及術後 6 天內（VAS AUC: 243.6 vs. 365.9, p<0.001）的疼痛指數均顯著低於安慰劑組，且在簡明疼痛量表（brief pain inventory, BPI）上有更佳表現（pain intensity: 0.73 vs. 1.16, p<0.05；interference 0.49 vs. 1.37, p, 0.005），表示使用此藥的病人可以更快恢復正常生活。對照組和安慰劑組的輕度及中度不良反應相似，並無顯著差異。最常見一樣是發燒，其次是注射部位紅斑、輕度肝指數上升（於 7 天內恢復），試驗未發現嚴重不良反應，及因不良反應終止試驗

的資料⁷。

捌、結論

長效型 dinalbuphine 納疼解長效注射液於 2017 年取得衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 的許可後上市，針對術後止痛表現出不亞於傳統鴉片類止痛藥物之效果，且副作用與安全性都優於傳統鴉片類藥品，更重要的是較不會出現上癮及戒斷症狀，可提供有術後止痛需求之病人一個新的選擇。但目前長效型 dinalbuphine 並沒有列入傳統鴉片類藥物的口服嗎啡毫克當量 (morphine milligram equivalent, MME) (表一)⁸，沒辦法迅速換算有在使用傳統鴉片類藥物病人所需的量，所以仿單才會建議都以單一劑量給藥即可。

相關臨床試驗結果也證實，使用此藥品單次注射除了可以減少後續的止痛藥品使用和延後使用止痛藥品的時間，更可以增加病人術後生活品質。此藥療效可長達七天，可有效控制病人返家後之疼痛，幫助病人恢復及免於疼痛所帶來的不良影響。

表一、口服嗎啡毫克當量比較表

口服嗎啡毫克當量 (MME) 的劑量轉換率			
藥品成分	近似等效口服劑量	近似等效靜脈注射/皮下注射劑量	每日口服嗎啡毫克當量的轉換率(比較藥品與口服嗎啡的比例)
Morphine	30 mg	10 mg	1:3 注射 Morphine
Fentanyl	Not available	0.1 mg (100 mcg)	1:300 注射 Fentanyl
Hydrocodone	30 mg	Not available	1:1 口服 Hydrocodone
Hydromorphone	6 mg	1.2 mg	1:5 口服 Hydromorphone 1:25 注射 Hydromorphone
Oxycodone	20 mg	Not available	1:1.5 口服 Oxycodone
Oxymorphone	10 mg	1 mg	1:3 口服 Oxymorphone 1:30 注射 Oxymorphone

玖、參考文獻

1. Wang A, Murphy J, Shteynman L, et al. Novel opioids in the setting of acute postoperative pain: a narrative review. *Pharmaceuticals*. 2023;17(1):29.
2. Larsen D, Maani CV. Nalbuphine. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534283/> Accessed 09/2025.
3. Jiang J, Cheng X, Zhang D, et al. Efficacy of Nalbuphine as a Local Anesthetic Adjuvant for Brachial Plexus Block: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain physician*. 2022;25(9):E1339–E1349.
4. 藥品電子仿單：納疼解長效注射液。 Available at https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_pdf/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%A3%BD%E5%AD%97%E7%AC%AC059637%E8%99%9F Accessed 09/2025.
5. Micromdex : Nalbuphine. Available at

<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Nalbuphine&UserSearchTerm=Nalbuphine&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#> Accessed 09/2025.

6. Yeh CY, Jao SW, Chen JS, et al. Sebacyl dinalbuphine ester extended-release injection for long-acting analgesia: a multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled study in hemorrhoidectomy patients. *The clinical journal of pain*. 2017;33(5):429-434.
7. Chang TK, Huang CW, Su WC, et al. Extended-release dinalbuphine sebacate versus intravenous patient-controlled analgesia with fentanyl for postoperative moderate-to-severe pain: a randomized controlled trial. *Pain and therapy*. 2020;9(2):671-681.
8. Uptodate : Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia. Available at https://www-uptodate-com.utorpa.tpech.gov.tw:8443/contents/cancer-pain-management-with-opioids-optimizing-analgesia?search=opioid%20conversion%20table&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed 11/2025.

Polymyxin B 的臨床復興

撰稿：陳喬矜藥師；校稿：林依儂主任

壹、前言

多黏菌素 (polymyxins) 是一類針對革蘭氏陰性菌 (gram-negative bacteria) 感染治療的多肽類抗生素，目前具有臨床價值的包括 polymyxin B 與 polymyxin E (Colistin[®])。該類抗生素自 1950 年代起從多黏類芽孢桿菌 (*Paenibacillus polymyxa*) 中分離並臨床應用，因其具廣泛抗菌活性而在當時具有重要地位。但隨著氨基糖苷類藥物 (aminoglycosides) 等毒性相對較低的抗生素陸續問世，polymyxins 逐漸被臨床使用取代。直到近年因抗藥性問題日益嚴峻，polymyxin 再次以「老藥新用」之姿重返臨床戰場，成為對抗多重抗藥菌的重要武器。

根據臺灣疾病管制署「臺灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統 (Taiwan Healthcare-associated infection and Antimicrobial resistance Surveillance System, THAS)」2024 年第 4 季報告，2015~2024 年間，醫學中心重症加護病房 (intensive care unit, ICU) 的多重抗藥性革蘭氏陰性菌 (multi-drug resistant gram negative bacteria, MDR-GNB) 比例顯著攀升，如：對 carbapenem 抗藥性腸桿菌科 (*Carbapenem-resistant Enterobacterales*, CRE) 的抗藥率由 15.0% 增至 30.6%，抗藥性 *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) 由 17.3% 增至 20.9%，抗藥性 *Acinetobacter baumannii* (CRAB) 則從 62.7% 攀升至 71.5%¹。此數據凸顯 MDR-GNB 感染的嚴峻挑戰，臨床治療選項日益受限，雖然台灣已有許多後線抗生素進入市場，但面對更加抗藥的細菌，都促使臨床設法尋找更多的選擇。

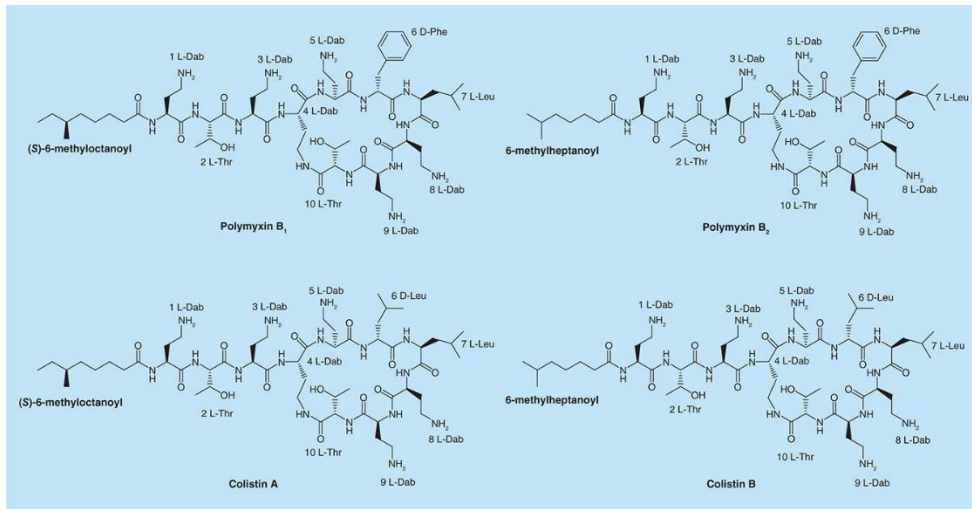
鑑於此，polymyxins 再度於臨床重啟討論並應用，成為 MDR-GNB 臨床最後防線的關鍵藥物。Polymyxin B 非新發明之成分，因其神經及腎臟毒性，主要使用於局部外用治療；polymyxin E 經設計為非活性前驅藥 colistimethate sodium (CMS) 而降低了毒性得以靜脈注射使用，但其毒性仍使臨床使用有所限制。1990 年代後期，polymyxin B 的原料通過熱源試驗 (endotoxin testing) 後，得以在國外製造成靜脈注射劑型使用。2016 年台灣東洋藥廠著手研發 polymyxin B 注射劑型，並於 2023 年 11 月 28 日取得藥品許可證，屬於新療效 (新適應症為治療 MDR-GNB)、新給藥途徑 (靜脈注射) 的新藥，此定位為對抗 MDR-GNB 感染的最後防線治療選項。

貳、藥理分類與結構

Polymyxin B 藥理分類為抗革蘭氏陰性菌藥物，WHO/ATC 碼為 J01XB02，主要用於治療多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染，如 *Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa* 和 *Klebsiella pneumoniae* 引起的嚴重感染^{2,3}。Polymyxin B 的分子量約 1,189-1,203 Da，是一種陽離子脂肽，由 10 個胺基酸組成，包括環狀七肽核心、線性三肽分支及 N-端脂肪酸尾巴 (圖一)²。其胺基酸序列為：

- 線性三肽：L-Dab-Thr-L-Dab。

- 環狀七肽：L-Dab-L-Dab-D-Phe-L-Leu-L-Dab-L-Dab-L-Thr。

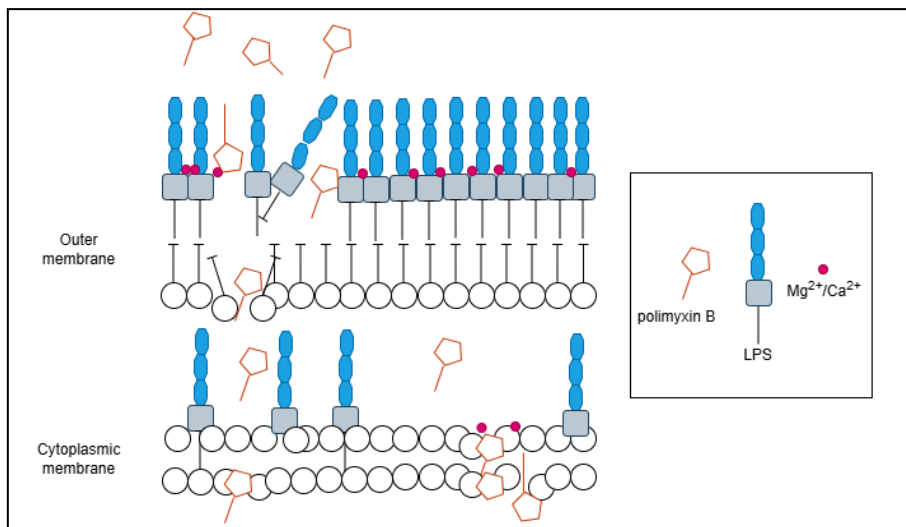


圖一、polymyxin B 及 polymyxin E 之化學結構式²

L- α,γ -二氨基丁酸 (L-Dab) 為關鍵殘基 (共 6 個)，提供正電荷，在生理 pH (7.4) 下使分子帶淨正電荷，促進與革蘭氏陰性菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的負電荷磷酸基團結合。環狀結構透過 Dab 側鏈的醯胺鍵形成閉環，提高分子穩定性及抗蛋白酶水解能力。N-端脂肪酸尾巴為 6-methyloctanoic acid (polymyxin B1) 或 6-methylheptanoic acid (polymyxin B2)，增加疏水性，促進插入細菌內膜。Polymyxin B 與 polymyxin E 結構極相似，僅環狀核心位置 6 的胺基酸不同 (polymyxin B: D-Phe；polymyxin E: D-Leu)，導致 polymyxin E 的水溶性膜滲透性稍弱，但抗菌活性相當⁴。

參、作用機轉

Polymyxin B 為殺菌型抗生素。其作用機轉 (圖二) 為 polymyxin B 結構陽離子 Dab 殘基與細菌外膜的 LPS 和磷脂靜電交互置換 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ，導致外膜不穩定而結構破裂；脂肪酸尾巴插入內膜，形成微孔內容物滲漏，導致細胞死亡^{5,6}。



圖二、polymyxin B 的作用機轉^{5,6}

肆、適應症及用法用量

主要用於患有對 polymyxin B 具感受性且具多 MDR-GNB 引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染。每日以靜脈輸注給予 15,000-25,000 units/kg，每 12 小時給藥一次，連續輸注時間 60 至 90 分鐘，每日最大劑量為 25,000 units/kg。目前沒有臨床證據支持其他給藥途徑的使用劑量，不建議使用其他途徑給予此藥品，且此藥因氣管刺激大不可吸入方式給藥⁷。

伍、臨床應用及文獻回顧

Polymyxin B 是治療重症患者中 MDR-GNB 感染的最後一線選擇之一，特別針對 CRAB 引起的院內型肺炎 (nosocomial pneumonia)，在 ICU 中以合併治療為主要策略。2023 年 Qiao 等人回顧性研究，探討 polymyxin B 的合併療法 (polymyxin B + carbapenem；polymyxin B + tigecycline；polymyxin B + sulbactam) 於 ICU 中 111 名 CRAB 引起的院內肺炎患者之臨床療效。研究結果顯示 polymyxin B + sulbactam 為首選組合，能顯著降低 28 天全因死亡率 [adjusted hazard ratio (aHR) = 0.10, 95% confidence interval (CI) : 0.03–0.39; $p = 0.001$]，此外，多數患者 (79.2%) 在該組合中使用低劑量 polymyxin B (每天每公斤體重少於 2.5 毫克)，相比之下，polymyxin B 與 carbapenem 組合中使用低劑量比例為 61.9%，而 tigecycline 組合則為 50.0%，顯示 polymyxin B + sulbactam 組合在低劑量使用下療效最佳。合併治療可彌補 polymyxin B 肺部穿透性差的限制，透過破壞細菌脂多醣膜進一步增強抗菌效果，特別適用於 minimum inhibitory concentration (MIC) ≤ 2 mg/L 的 CRAB 菌株，因此被建議作為臨床優先考量的治療策略一⁸。

2023 年 Liu 等人隨機對照試驗顯示，試驗共納入 311 名 *Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria* (CR-GNB) 敗血症患者，其中 152 人分配至高劑量組 (負荷劑量 150 mg、維持劑量 75 mg q12h)，159 人分配至低劑量組 (負荷劑量 100 mg、維持劑量 50 mg q12h)。依意向治療 (intention-to-treat analysis, ITT) 分析，14 天臨床反應差異無顯著性 ($p = 0.527$)：高劑量組 62.5%，低劑量組 59.7%。然而，Kaplan–Meier 的 180 天存活曲線顯示高劑量組存活率優於低劑量組 ($p = 0.037$)。此外，達到目標穩態血中濃度曲線下面積 (the area under the concentration–time curve across 24 h at a steady state, ss AUC_{0–24}) 的患者比例，高劑量組顯著優於低劑量組 (63.8% vs. 38.9%, $p = 0.005$)；在敗血性休克亞組患者中，高劑量組達到目標的比例為 71.4%，低劑量組為 58.3%，分別與整體數據 (63.8%和 38.9%) 相比有顯著差異 ($p = 0.037$ 和 $p = 0.0005$)，但兩組間並未直接比較。另外，是否達到 AUC 目標與臨床療效無顯著相關，但卻與急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI) 有關 ($p = 0.019$)。不良事件的發生率在高、低劑量組之間則無明顯差異。綜上，高劑量雖然在 14 天內的臨床療效不一定優於低劑量，但能帶來更佳的長期存活率與藥物濃度達標率，且副作用未明顯增加⁹。

2019 年 Tsuji 等人國際共識指南進一步確認，polymyxin B 單獨使用時治療 MDR-GNB 的療效有限，建議應與其他抗生素 (如 carbapenems、tigecycline、rifampin、aminoglycosides 等) 進行合併療法，以提高臨床成功率並降低耐藥風險¹⁰。

陸、藥物動力學

Polymyxin B 的吸收 (absorption) 因其高極性而口服生體可用率差 (poor bioavailability)，因此不適合口服給藥，主要以靜脈、鞘內、霧化或局部形式使用，靜脈給藥後直接以活性形式進入循環，無需轉化即發揮作用。臨床劑量下，穩態最大血清濃度 (maximum concentration, Cmax) 範圍約 2–14 mcg/mL，半衰期約 9–11.5 小時。分布 (distribution) 方面，polymyxin B 的分布體積 (volume of distribution, Vd) 依模型而異，一室模型為 34.3–47.2 L，二室模型為 0.0939 L/kg 至 33.77 L，組織滲透性差，對肺、骨骼和中樞神經系統穿透有限，但可在腎組織中累積，這可能解釋其腎毒性機制。代謝 (metabolism) 方面，polymyxin B 不經肝臟顯著代謝，無特定代謝途徑，主要以原型形式存在和排除。排除 (elimination) 主要經非腎途徑 (non-renal pathways)，包括膽汁排泄 (biliary excretion，所有四種成分均可在膽汁中檢測)，腎排除僅佔少數 (尿液回收率 <5%) 涉及腎小管再吸收，清除率 (clearance, CL) 約 2.0–2.63 L/h，在腎功能不全患者中清除率與肌酐清除率弱相關，通常不需劑量調整，但需監測以防累積代謝¹¹。與 polymyxin E 比較，polymyxin B 的直接活性形式提供更穩定的藥動學曲線，但兩者皆需小心使用於腎功能不全患者 (表一)¹²。

表一、polymyxin B 及 polymyxin E 在藥動學與藥效學上的差異

項目	Polymyxin B	Polymyxin E
吸收	不經胃腸道吸收，靜脈注射後快速達到治療濃度。	需從非活性的 prodrug CMS (polymyxin E methanesulfonate) 水解成活性成分 polymyxin E。
依腎功能調整劑量	大部分 (>95%) 的清除不依賴腎臟 (尿液回收率 <5%)，故不需調整劑量。	高度依賴腎臟排除 (尿液回收率 20–40%)，腎功能不全患者需調整劑量。
組織滲透性	在肺部及腦脊髓液滲透性較差。	類似 polymyxin B，但在尿路中濃度較高，故較 polymyxin B 適合用於治療泌尿道感染。
半衰期	約 9–11.5 小時。	CMS 半衰期 2–3 小時，polymyxin E 半衰期 8–14 小時。

柒、副作用

Polymyxin B 之副作用以腎毒性和神經毒性最需謹慎監測。根據 2021 年 Falagas 等人的系統回顧與統合分析 (meta-analysis) 顯示，28 項研究涵蓋 2,994 名患者的 polymyxin B 總體腎毒性發生率約 40.7% (95% CI: 35.0–46.6%)，其中嚴重腎衰竭比例為 11.2% (95% CI: 8.7–13.9%)。相較於 polymyxin E，polymyxin B 腎毒性可能較低，根據研究顯示使用 polymyxin B 組發生率為 11.8%，而 polymyxin E 組達 39.3%。腎毒性通常表現為血清肌酐上升、尿量減少或 AKI，多在治療第 9 天左右出現，兩者在停藥後 1 週內皆可逆轉，polymyxin B 逆轉率為 83.3% 而 polymyxin E 為 75%² ($p=0.67$)¹³，神經毒性發生率則較低，文獻指出發生率約為 4–7%，明顯低於 polymyxin E 的 7.5–11%，症狀常見表現包括肌肉無力、感覺異常與頭暈，少數患者可能出現呼吸抑制，風險在高劑量或腎功能不全患者中增加^{14–15}。其他副作用如輸注相關事件 (注射部位疼痛、靜脈炎)、過敏反應 (皮疹、搔癢，罕見過敏性休克) 及電解質異常 (低鉀或低鎂血症) 較少見。

捌、未來挑戰

抗藥性是未來臨床治療的重大挑戰，特別是 MDR-GNB 的興起。文獻指出抗藥基因 *mcr-1* 的出現，可通過改變 LPS 結構，降低 polymyxin 類抗生素的結合親和力，從而削弱其殺菌效果¹⁶。另一篇文獻進一步闡述，細菌膜通過修飾 LPS（如添加磷酸乙醇胺或 4-胺基-L-阿拉伯糖）或外排泵系統（efflux pump system），增強對 polymyxins 的抗藥性¹⁷。這些機制將可能導致 polymyxins 作為最後防線的療效受限，凸顯抗藥性對全球感染控制的挑戰，亟需新型抗生素與治療策略。

玖、結論

Polymyxin B 作為舊藥捲土重來的典範，重新確立其在治療 MDR-GNB 感染中的關鍵角色。隨著多國臨床研究與指引支持，polymyxin B 不僅能在合併療法中發揮關鍵作用，也透過適當的劑量設計提升治療成效。然而，因腎毒性與神經毒性風險仍存，臨床使用時必須嚴格監測並考量患者共病情況，如 APACHE II 分數（acute physiology and chronic health evaluation；急性生理與慢性健康評分）、免疫抑制狀態、慢性肺病或 ECMO（extracorporeal membrane oxygenation；葉克膜）使用等。整體而言，polymyxin B 的再度應用不僅填補了治療選擇的缺口，更為對抗超級細菌提供了一道寶貴防線。

拾、參考資料

1. 衛生福利部疾病管制署。2024 年第 4 季台灣醫療照護相關感染與抗藥性監測季報。 Available at <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/tx7G1t-G3lyodZ8m8uoYMA> Accessed 10/2025.
2. Velkov T, Roberts KD, Thompson PE, et al. Polymyxins: a new hope in combating Gram-negative superbugs? *Future Med Chem.* 2016;8(10):1017–1025.
3. WHO. ATC/DDD Index 2025 : J01XB02. Available at https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ Accessed 10/2025.
4. Velkov T, Thompson PE, Nation RL, et al. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics. *J Med Chem.* 2010;53(5):1898-1916.
5. Trimble MJ, Mlynářčík P, Kolář M, et al. Polymyxin: alternative mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(10):a025288.
6. Ledger EVK, Sabnis A, Edwards AM. Polymyxin and lipopeptide antibiotics: membrane-targeting drugs of last resort. *Microbiology.* 2022;168(2):001136.
7. 藥品仿單。寶比黴素®凍晶注射劑 Bobimycin® for Injection。 Available at https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%A3%BD%E5%AD%97%E7%AC%AC061557%E8%99%9F Accessed 10/2025.
8. Qiao L, Zuo W, Yang Y, et al. Clinical outcomes and safety of intravenous polymyxin B-based treatment in critically ill patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(2),106880.

9. Liu S, Wu Y, Qi S, et al. Polymyxin B therapy based on therapeutic drug monitoring in carbapenem-resistant organisms sepsis: the PMB-CROS randomized clinical trial. *Crit Care*. 2023;27(1):232.
10. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39.
11. Avedissian SN, Liu J, Rhodes NJ, et al. A review of the clinical pharmacokinetics of polymyxin B. *Antibiotics*. 2019;8(1):31.
12. MacLaren, G., & Spelman, D. (2024, November 25). Polymyxins: An overview. In D. C. Hooper & K. K. Hall (Eds.), <https://www.uptodate.com/contents/polymyxins-an-overview> Accessed 10/2025.
13. Falagas ME, Kyriakidou M, Voulgaris GL, et al. Clinical use of intravenous polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: an evaluation of the current evidence. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:342-359.
14. Aysert-Yildiz P, Özgen-Top Ö, Şentürk AF, et al. Polymyxin B vs. Polymyxin E: the comparison of neurotoxic and nephrotoxic effects of the two polymyxins. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):862.
15. Holloway KP, Roupael NG, Wells JB, et al. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother*. 2006;40(11):1939-1945.
16. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated Polymyxin E resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161-168.
17. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol*. 2014;5:643.

藥物安全資訊

Valproate 造成孩童神經發育障礙及出生體重偏低相關風險資訊

仁愛院區藥劑科摘錄

壹、英國醫藥品管理局發布 valproate 安全資訊

Valproate 可用於癲癇之大發作、小發作、混合型及顛葉癲癇、躁症或急性躁期之躁鬱症之治療及偏頭痛之預防等適應症。Valproate 主要作用在中樞神經系統，於動物及人體試驗已證實其對許多類型的癲癇具抗痙攣作用。Valproate 主要有兩種抗痙攣作用，其一為直接的藥理作用，和腦內及血漿中的 valproate 濃度相關。第二種為間接作用，可能和留存在腦內 valproate 代謝產物改變神經傳導物質或對細胞膜的直接作用相關，目前以服用 valproate 後造成 gamma-aminobutyric acid (GABA) 濃度增加的假說最被廣為接受。

英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 於 2025 年 6 月 10 日發布男性於女性受孕前使用 valproate 可能增加孩童神經發育障礙風險及懷孕期間暴露於 valproate 可能導致胎兒出生體重偏低相關安全資訊。流行病學研究顯示，曾於子宮內暴露 valproate 之胎兒，出生體重平均較輕，且相較未暴露於 valproate 或暴露於 lamotrigine 之胎兒，發生低出生體重 (<2,500g) 或胎兒小於妊娠年齡之風險較高。英國 MHRA 目前除了加刊相關風險資訊於含 valproate 相關成分之藥品仿單外，亦採取多種風險管控措施，包含執行懷孕預防計畫、限制 55 歲以下所有新用藥病人在 2 名專科醫師確認無其他有效或可耐受之療法下才能開始使用，及建議男性在使用 valproate 期間及停藥後 3 個月內，與伴侶採取有效的避孕措施等。

我國衛生福利部已於 114 年 2 月 19 日函請含 valproate sodium、divalproex sodium、valproic acid 成分藥品之許可證持有商修訂中文仿單，於「警語及注意事項」、「特殊族群注意事項」及「副作用/不良反應」段落刊載男性於女性受孕前 3 個月內使用 valproate 可能增加孩童神經發育障礙及男性生育能力受損等安全性資訊。

貳、醫療人員及病人應注意事項

醫療人員須知悉女性病人在孕期使用含 valproate 相關成分藥品之高度致畸胎性，故應嚴格遵守現行相關風險預防措施（如懷孕前接受風險評估、執行避孕計畫、孕期禁用或限縮使用等）。男性病人在女性受孕前 3 個月接受 valproate 治療，其所生子女亦可能具神經發育障礙等潛在生殖風險；處方醫師應告知病人在治療期間及停藥後 3 個月內，需與伴侶採取有效避孕措施並避免捐精，若病人有生育計畫，應進行討論並考慮合適的替代治療方案。

病患若對於使用含 valproate 相關成分藥品有任何疑問或有生育計畫，請諮詢醫療人員及處方醫師，並討論合適或替代治療方案，切勿自行停用或改變藥品劑量，避免導致疾病症狀惡化。因女性病人在懷孕期間服用含 valproate 相關成分藥品，可能導致所生子女具出生缺陷、神經發育障礙或低出生體重等嚴重風險，請務必遵循處方醫師指示的懷孕風險預防措施。男性病人若在女性受孕前 3 個月內接受含 valproate 相關成分藥品治療，其所生子女可

能增加發生神經發育障礙的風險。在治療期間及停藥後 3 個月內應與伴侶採取有效避孕措施並避免捐精。

參、院內品項

院內代碼	商品名	成分
ODEPA2	Depakine tab 200mg/帝拔癲腸溶錠 200 毫克	Valproate sodium
ODEPA3	Depakine oral solution 200mg/mL/帝拔癲口服液	Valproate sodium
ODEPA4	Depakine chrono tab 500mg/帝拔癲持續性藥效錠 500 毫克	Valproate sodium / Valproic acid
IDEPA1	Depakine injection 400mg/帝拔癲凍晶注射劑 400 公絲	Valproate sodium

肆、參考來源

- 1.衛生福利部食品藥物管理署。含 valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at <https://www.fda.gov.tw/tc/sitelist.aspx?sid=1571> Accessed 10/2025.